

Aus dem Zentrum der Inneren Medizin
Klinikum der Johann Wolfgang Goethe Universität
Frankfurt am Main
Medizinische Klinik III, Schwerpunkt Kardiologie
(Direktor: Prof. Dr. med. A. M. Zeiher)

Betreuer PD Dr. med. I. Spyridopoulos

Das Verhalten des Sauerstoffpulses unter Belastung als Indikator des Schlagvolumens bei arterieller Hypertonie

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin des
Fachbereichs Medizin der Johann Wolfgang Goethe Universität Frankfurt
am Main

vorgelegt von:

Christina Sakkas
aus Frankfurt am Main

Frankfurt am Main 2008

Dekan: Prof. Dr. med. Pfeilschifter
Referent: PD Dr. med. Spyridopoulos
Koreferent: Prof. Dr. med. Brandes

Tag der mündlichen Prüfung: 15.08.2008

Das Verhalten des Sauerstoffpulses unter Belastung als Indikator des Schlagvolumens bei arterieller Hypertonie

Inhaltsverzeichnis	
Abbildungsverzeichnis	VI
Tabellenverzeichnis	IX
Abkürzungsverzeichnis	XI
1 Einleitung	1
1.1 Arterielle Hypertonie	5
1.1.1 Definition	5
1.1.2 Epidemiologie	5
1.1.3 Pathogenese und Risikofaktoren	6
1.1.4 Klinik	6
1.1.5 Komplikationen und Folgeschäden	6
1.1.6 Diagnostik	8
1.1.7 Therapie	8
1.2 Diastolische Funktion	9
1.2.1 Physiologie	9
1.2.2 Diastolische Dysfunktion	10
1.2.2.1 Definition	10
1.2.2.2 Pathophysiologie	11
1.2.3 Echokardiographische Untersuchung der Diastole	12
1.3 Spiroergometrie	14
1.3.1 Grundlagen	14
1.3.2 Der Sauerstoffpuls	15
1.4 Zielsetzung	16
2 Patienten und Methodik	17
2.1 Einschlusskriterien	17
2.2 Ausschlusskriterien	18
2.3 Untersuchungen	19
2.3.1 Lungenfunktion	19
2.3.2 Echokardiographie	19
2.3.2.1 Normale diastolische Funktion	20
2.3.2.2 Relaxationsstörung	21
2.3.2.3 Pseudonormalisierung	21
2.3.2.4 Restriktion	21
2.3.3 Spiroergometrie	22
2.3.3.1 Ablauf	22
2.3.3.2 abgeleitete Größen	25
2.3.4 Laboruntersuchung	26
2.3.5 Körperfettmessung	26
2.4 Weitere Datenerhebung	28
2.5 Statistische Auswertung	28

3 Ergebnisse	30
3.1 Basisvariablen Patienten.....	30
3.2 Basisvariablen Probanden	33
3.3 Ermittelte Daten.....	35
3.3.1 Lungenfunktion.....	35
3.3.2 Echokardiographie	35
3.3.3 Spiroergometrie.....	39
3.4 Sauerstoffpulssteigung: Gruppeneinteilung und Analyse.....	45
3.4.1 Basisvariablen.....	47
3.4.2 Lungenfunktion.....	51
3.4.3 Echokardiographie	53
3.4.4 Spiroergometrie.....	57
3.4.5 Subanalyse: Patienten ohne diastolische Dysfunktion	64
3.5 Bivariate Korrelationen mit der Steigung des Sauerstoffpulses	67
3.5.1 Basisvariablen.....	67
3.5.2 Lungenfunktion.....	68
3.5.3 Echokardiographie	70
3.5.4 Spiroergometrie.....	71
3.5.5 Bivariate Korrelationen mit dem Anstieg der Herzfrequenz.....	73
3.6 Multivariate Regressionsanalyse.....	74
3.6.1 Multivariate Regressionsanalyse für die Steigung des Sauerstoffpulses zu Beginn der Belastung	74
3.6.2 Multivariate Regressionsanalyse für die Steigung des Sauerstoffpulses bei maximaler Belastung	75
4 Diskussion	76
4.1 Patienten-Probanden Vergleich	76
4.2 Patientenuntersuchung	80
4.2.1 Zusammenfassung der Ergebnisse.....	80
4.2.2 Die Steigung des Sauerstoffpulses zu Beginn der Belastung	81
4.2.3 Zusammenhang zwischen der Steigung des Sauerstoffpulses bei maximaler Belastung und der diastolischen Funktion	81
4.2.4 Zusammenhang zwischen der Steigung des Sauerstoffpulses bei maximaler Belastung und der Herzfrequenz	83
4.2.5 Die Steigung des Sauerstoffpulses bei maximaler Belastung und Parameter der körperlichen Leistungsfähigkeit	87
4.2.6 Schlussfolgerung.....	88
5 Zusammenfassung.....	90
6 Literaturverzeichnis	92
7 Anhang	102
7.1 Summary	102
7.2 Lebenslauf.....	104

7.3 Danksagung	105
7.4 Ehrenwörtliche Erklärung	106

Anzahl Wörter: 23059

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Dopplerkriterien zur Klassifikation der diastolischen Funktion	22
Abbildung 2: Exemplarische Darstellung einer angewandten Rampenbelastung.....	24
Abbildung 3: antihypertensive Medikation der Patienten nach Substanzklassen.....	32
Abbildung 4: echokardiographisch ermittelte linksventrikuläre Ejektionsfraktion bei Patienten und Probanden	36
Abbildung 5: echokardiographisch ermittelte Parameter der linksventrikulären Hypertrophie bei Patienten und Probanden	37
Abbildung 6: echokardiographisch ermittelte Parameter des transmitralen Flussprofils bei Patienten und Probanden	38
Abbildung 7: Verteilung der Patienten bezüglich der Stadien einer diastolischen Dysfunktion	38
Abbildung 8: Vergleich der maximalen Herzfrequenz als Anteil des berechneten Sollwertes während der Spiroergometrie bei Patienten und Probanden	40
Abbildung 9: maximale Sauerstoffaufnahme und maximaler Sauerstoffpuls korrigiert um die fettfreie Körpermasse während der Spiroergometrie bei Patienten und Probanden.....	42
Abbildung 10: Anstieg der Laktatkonzentration unter Belastung bei einem gesunden Ausdauersportler und einem untrainierten Patienten	44
Abbildung 11: Verhalten des Sauerstoffpulses und der Herzfrequenz unter Belastung bei zwei exemplarischen Patienten.....	46
Abbildung 12: HbA _{1c} -Werte im Gruppenvergleich (O ₂ P*-Tertile)	47
Abbildung 13: Einsekundenkapazität im Gruppenvergleich (O ₂ P*- Tertile).....	51

Abbildung 14: echokardiographisch ermittelte linksventrikuläre Ejektionsfraktion im Gruppenvergleich (O_2P^* -Tertile)	53
Abbildung 15: linksventrikulärer Masseindex im Gruppenvergleich (O_2P^* -Tertile).....	54
Abbildung 16: Verhältnis der Geschwindigkeiten von frühem transmitralen Bluteinstrom zur frühdiastolischen Myokardbewegung (E/e') im Gruppenvergleich (O_2P^* -Tertile)	55
Abbildung 17: maximale Sauerstoffaufnahme pro fettfreie Körpermasse im Gruppenvergleich (O_2P^* -Tertile)	59
Abbildung 18: maximaler Sauerstoffpuls pro fettfreie Körpermasse im Gruppenvergleich (O_2P^* -Tertile)	60
Abbildung 19: Steigung des Sauerstoffpulses bei maximaler Belastung ($O_2P^*_{\text{Ende}}$) im Gruppenvergleich (O_2P^* -Tertile)	60
Abbildung 20: Laktatkonzentration bei Belastungsende im Gruppenvergleich (O_2P^* -Tertile)	62
Abbildung 21: Laktat bei Belastungsende bei Patienten mit echokardiographisch normaler diastolischer Funktion, Subanalyse	65
Abbildung 22: Korrelation der Steigung des Sauerstoffpulses zu Beginn der Belastung mit der fettfreien Körpermasse	67
Abbildung 23: Korrelation der Steigung des Sauerstoffpulses zu Beginn der Belastung mit der Einsekundenkapazität (FEV1)	69
Abbildung 24: Korrelation der Steigung des Sauerstoffpulses bei maximaler Belastung mit der Diffusionskapazität	69
Abbildung 25: Korrelation der Steigung des Sauerstoffpulses zu Beginn der Belastung mit E/e'	70

Abbildung 26: Korrelationen der Steigung des Sauerstoffpulses bei maximaler Belastung mit dem Anstieg der Herzfrequenz (HF _{incr}) und dem respiratorischen Quotienten (RQ)	72
Abbildung 27: Korrelationen des Anstiegs der Herzfrequenz (HF _{incr}) mit dem HbA _{1c} und dem Alter	74

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Definition und Klassifikation der Blutdruckwerte nach den Richtlinien der European Society of Cardiology (mmHg)	5
Tabelle 2: Basisvariablen der Patienten	31
Tabelle 3: kardiovaskuläre Medikation der Patienten	33
Tabelle 4: Basisvariablen der Probanden	34
Tabelle 5: Ergebnisse der Lungenfunktionsuntersuchung bei Patienten und Probanden	35
Tabelle 6: Ergebnisse der Echokardiographie bei Patienten und Probanden	39
Tabelle 7: kardiovaskuläre Parameter der Spiroergometrie bei Patienten und Probanden	41
Tabelle 8: respiratorische Parameter in Ruhe und bei maximaler Belastung bei Patienten und Probanden	43
Tabelle 9: Säure-Basen-Haushalt in Ruhe und bei maximaler Belastung bei Patienten und Probanden	45
Tabelle 10: metrische Basisvariablen nach Patientengruppen	49
Tabelle 11: dichotome Basisvariablen nach Patientengruppen	50
Tabelle 12: Ergebnisse der Lungenfunktion nach Patientengruppen	52
Tabelle 13: Ergebnisse der Echokardiographie nach Patientengruppen	56
Tabelle 14: kardiovaskuläre Parameter der Spiroergometrie nach Patientengruppen	58
Tabelle 15: respiratorische Parameter der Spiroergometrie nach Patientengruppen	61
Tabelle 16: Säure-Base-Haushalt in Ruhe und bei maximaler Belastung nach Patientengruppen	63

Tabelle 17: Ergebnisse der Spiroergometrie bei Patienten mit normaler diastolischer Funktion (Subanalyse)	66
Tabelle 18: bivariate Korrelation der Basisvariablen mit O_2P^*	68
Tabelle 19: bivariate Korrelation der Lungenfunktion mit O_2P^*	70
Tabelle 20: bivariate Korrelation der Echokardiographie mit O_2P^*	71
Tabelle 21: bivariate Korrelation der Spiroergometrie mit O_2P^*	72
Tabelle 22: bivariate Korrelationen mit HF_{incr}	73
Tabelle 23: multiple Regression für $O_2P^*_{Start}$	75
Tabelle 24: multiple Regression für $O_2P^*_{Ende}$	75

Abkürzungsverzeichnis

AF	Atemfrequenz
AT	anaerobe Schwelle
ATRB	Angiotensin-Rezeptorblocker
BR	Atemreserve (engl.: breathing reserve)
DLCO	Diffusionskapazität
DT	Dezelerationszeit
EF	Ejektionsfraktion
FEV ₁	Einsekundenkapazität
HF	Herzfrequenz
IVC	inspiratorische Vitalkapazität
IVRT	isovolumetrische Relaxationszeit
IVS	interventrikuläres Septum, diastolisch
LA	linkes Atrium
LBM	fettfreie Körpermasse (engl.: lean body mass)
LVEDD	linksventrikulärer enddiastolischer Diameter
LVEDP	linksventrikulärer enddiastolischer Druck
LVESD	linksventrikulärer endsystolischer Diameter
LVM	linksventrikuläre Masse
LVMI	linksventrikulärer Masseindex
LVPW	linksventrikuläre posteriore Wand, diastolisch
MVV	Atemgrenzwert (engl.: maximal voluntary ventilation)
O ₂ P	Sauerstoffpuls
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCO ₂	kapillärer Kohlendioxidpartialdruck
PO ₂	kapillärer Sauerstoffpartialdruck
RQ	respiratorischer Quotient
RR	Blutdruck
TIA	transitorische ischämische Attacke
VCO ₂	Kohlendioxidaufnahme
V' _E	Atemminutenvolumen
VO ₂	Sauerstoffaufnahme

V_T

Atemzugvolumen

1 Einleitung

Die chronische Herzinsuffizienz zählt zu den häufigsten Ursachen von Morbidität und Mortalität in den Industrienationen ([Slama et al., 2002](#)). Durch das Unvermögen des Herzens die Peripherie mit dem benötigten Sauerstoff zu versorgen, kommt es zu Störungen des Gewebestoffwechsels, die sich insbesondere bei vermehrtem Bedarf, z.B. bei körperlicher Belastung, manifestieren. Klinisch steht eine verminderte Leistungsfähigkeit und Belastungsdyspnoe im Vordergrund. Die Belastungsabhängigkeit der Symptome wird durch die klinische Stadieneinteilung der New-York-Heart-Association in vier Stufen berücksichtigt. Die häufigsten Ursachen für die Entwicklung einer chronischen Herzinsuffizienz in den Industrienationen sind die koronare Herzkrankheit und die arterielle Hypertonie ([Lip et al., 2000](#)).

In den vergangenen Jahren konzentrierten sich Forschung, Diagnostik und daraus resultierend auch therapeutische Ansätze fast ausschließlich auf die systolische Herzinsuffizienz. Es hat sich inzwischen gezeigt, dass Symptomen der Herzinsuffizienz sehr häufig auch Störungen der diastolischen Funktion zugrunde liegen. Bei über einem Drittel der an einer Herzinsuffizienz erkrankten Patienten kann keine Reduktion der linksventrikulären Ejektionsfraktion als wichtigster Parameter der Systole nachgewiesen werden ([Devereux et al., 2000](#); [Redfield et al., 2003](#)). Bei Patienten mit gesicherter systolischer Herzinsuffizienz besteht fast immer auch eine diastolische Dysfunktion. Eine diastolische Herzinsuffizienz erhöht das Risiko der kardialen Mortalität um das dreifache, unabhängig von Symptomen, einer begleitenden systolischen Herzinsuffizienz oder anderen kardiovaskulären Risikofaktoren ([Bella et al., 2002](#)). Durch diese Erkenntnisse ist die diastolische Funktion immer mehr in den Fokus der Wissenschaft geraten. Allerdings fehlen noch heute zuverlässige und reproduzierbare Untersuchungsmethoden.

Die Echokardiographie gilt als das etablierte Untersuchungsverfahren zur Beurteilung der diastolischen Funktion. Im Dopplermodus kann das transmitrale Einstromprofil beurteilt werden. Die Unterscheidung zwischen normalem und pseudonormalem Füllungsmuster ist ohne die Hinzunahme weiterer Parameter

jedoch nicht möglich. Außerdem können Veränderungen der Vorlast das Strömungsverhalten erheblich beeinflussen (Slama et al., 2002). Durch die Entwicklung des Gewebedopplers und der damit ermöglichten Erfassung der vorlastunabhängigen Myokardbewegung wurde die Aussagekraft der Echokardiographie erheblich verbessert (Garcia et al., 1996; Nagueh et al., 1997; Oki et al., 1997). Der Quotient aus frühdiastolischem Blutstrom und korrespondierender Mitralsegelbewegung (E/e') korreliert gut mit invasiv ermittelten Füllungsdrücken und lässt daher einen vorlastunabhängigen Rückschluss auf diastolische Funktionsstörungen zu (Burgess et al., 2006; Ommen et al., 2000).

Dennoch ist die klinische Bedeutung der Untersuchungsergebnisse häufig gering. Die Vorstellung der Patienten erfolgt meist durch abnehmende Belastbarkeit und Luftnot. In einigen Studien konnte gezeigt werden, dass die diastolische Funktion großen Einfluss auf die körperliche Leistungsfähigkeit hat. Sowohl bei Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz als auch bei herzgesunden Leistungssportlern sind es Parameter der diastolischen Funktion, die mit der Leistungsfähigkeit korrelieren (Gledhill et al., 1994; Nair et al., 2000; Parthenakis et al., 2000; Patrianakos et al., 2004; Szlachcic et al., 1985). Es wurden einige Untersuchungen durchgeführt, um echokardiographisch ermittelte Parameter zu identifizieren, die eine Aussagekraft über die zu erwartende Belastbarkeit besitzen. Einheitliche Ergebnisse resultieren hieraus jedoch nicht (Burgess et al., 2006; Ha et al., 2003; Kim et al., 2003; Parthenakis et al., 2000; Skaluba und Litwin, 2004). D.h. obwohl die diastolische Funktion großen Einfluss auf die Belastbarkeit zu haben scheint, korrelierte kein echokardiographischer Routineparameter eindeutig mit der tatsächlichen Leistungsfähigkeit.

Die diastolische Herzinsuffizienz manifestiert sich, ähnlich wie die koronare Herzerkrankung oder Klappenvitien, hauptsächlich unter Belastung. Bei den genannten Erkrankungen hat man diesem Phänomen Rechnung getragen und führt routinemäßig ergometrische Untersuchungen durch. Zur Untersuchung der diastolischen Funktion wird die Echokardiographie in Ruhe durchgeführt. Die hierbei ermittelten Parameter können nicht zuverlässig die

Leistungsfähigkeit der Patienten beurteilen. Unser noch weitgehendes Unverständnis für die pathophysiologischen Zusammenhänge und daraus entstehenden Beschwerden resultiert eventuell daraus, dass der Patient in Ruhe untersucht wird, seine Symptomatik sich aber erst unter Belastung manifestiert. Welche Mechanismen der reduzierten Belastbarkeit zugrunde liegen, wird nicht erfasst. Die Spiroergometrie ermöglicht wie kein anderes nicht-invasives Untersuchungsverfahren Rückschlüsse auf hämodynamische Abläufe während einer Belastung.

In einigen Untersuchungen zeigte sich, dass eine Verschlechterung der diastolischen Funktion und damit der ventrikulären Füllung bei andauernder körperlicher Aktivität zu einer Beeinträchtigung des Schlagvolumens führt (Cuocolo et al., 1990; Gledhill et al., 1994; Zhou et al., 2001). Ein fehlender Anstieg bzw. sogar Abfall des Schlagvolumens als Reaktion auf eine Belastung könnte die Symptomatik der diastolischen Funktionsstörung verursachen und erklären, warum sie sich nur bei körperlicher Anstrengung demaskiert. Zile et al. beschrieben, dass die Leistungsminderung bei diastolischer Dysfunktion zum einen durch die erhöhten Füllungsdrücke und zum anderen durch die mangelnde Ventrikelcompliance verursacht werde. Durch das steife Gewebe erfolge bei Belastung die Füllung unvollständig und der Frank-Starling-Mechanismus sei in seiner Wirksamkeit reduziert. Dies verursache einen mangelnden Anstieg des Herzzeitvolumens (Zile et al., 2004).

Der Sauerstoffpuls ($O_2P = \text{Sauerstoffaufnahme } Vo_2 / \text{Herzfrequenz HF}$) ist ein Indikator des Schlagvolumens und der arteriovenösen Sauerstoffdifferenz (Jones et al., 1998; Stringer et al., 1997; Whipp et al., 1996). Die Ermittlung des maximalen Sauerstoffpulses besitzt prognostische Bedeutung bei der chronischen Herzinsuffizienz und übersteigt sogar die Aussagekraft der maximalen Sauerstoffaufnahme, dem etabliertesten Parameter (Lavie et al., 2004). Durch Korrektur des Sauerstoffpulses um die fettfreie Körpermasse verbessert sich der prädiktive Wert zusätzlich. Lim et al. verglichen das Verhalten des Sauerstoffpulses unter Belastung bei einer Gruppe Hypertoniker. Es zeigte sich unter anderem eine Korrelation der Anstiegsteilheit des Sauerstoffpulses mit der echokardiographisch ermittelten diastolischen

Funktion. Der maximale Sauerstoffpuls war jedoch stark von der fettfreien Körpermasse abhängig, die in die Berechnungen nicht einging (Lim et al., 2005).

Das Ziel dieser Studie ist es, die Hämodynamik und Leistungsfähigkeit von Patienten mit arterieller Hypertonie bei normaler systolischer Funktion und unterschiedlichen Graden einer diastolischen Dysfunktion zu untersuchen. Es soll festgestellt werden, welche Faktoren die Kinetik des Sauerstoffpulses als Indikator des Schlagvolumens beeinflussen. Um die Aussagekraft der kardiopulmonalen Variablen zu erhöhen, wurde die individuelle Konstitution berücksichtigt und die Ergebnisse um die fettfreie Körpermasse korrigiert (Milani und Lavie, 1998; Osman et al., 2000). Die Patienten unterzogen sich einer Rampenbelastung, deren Steigung individuell ausgewählt wurde. So konnten annähernd gleiche Belastungszeiten erreicht werden. Die Steigung des Sauerstoffpulses wurde um die korrespondierende Steigung der Arbeitslast korrigiert und auf diese Weise die sich durch die verschiedenen Rampenprotokolle ergebenden Belastungsunterschiede berücksichtigt. Die errechneten Parameter lassen Rückschlüsse auf das Verhalten des Schlagvolumens bei zunehmender körperlicher Anstrengung zu, unabhängig von der individuellen Konstitution oder der erbrachten Leistung.

1.1 Arterielle Hypertonie

1.1.1 Definition

Die arterielle Hypertonie ist definiert als eine Erhöhung des systolischen Blutdruckes über 140 mmHg und / oder des diastolischen Druckes über 90 mmHg ohne Einnahme blutdruckregulierender Medikamente. Die Diagnosestellung sollte aufgrund mehrerer Messungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten und Gelegenheiten erfolgen.

Es wird die essentielle (primäre) von der sekundären Hypertonie unterschieden. Während die Ursachen für die essentielle Hypertonie weitgehend unbekannt sind, ist die sekundäre Folge einer anderen Grunderkrankung. Mit einem Anteil von über 90% ist die essentielle Hypertonie weitaus häufiger.

Die aktuelle Klassifikation der arteriellen Hypertonie erfolgt nach den Leitlinien der European Society of Cardiology bzw. der European Society of Hypertension (Mancia et al., 2007).

Tabelle 1: Definition und Klassifikation der Blutdruckwerte nach den Richtlinien der European Society of Cardiology (mmHg)

Kategorie	systolisch		diastolisch
optimal	<120	und	<80
normal	120-129	und/oder	80-84
hoch normal	130-139	und/oder	85-89
Hypertonie Grad 1	140-159	und/oder	90-99
Hypertonie Grad 2	160-179	und/oder	100-109
Hypertonie Grad 3	≥180	und/oder	≥110
isoliert systolische Hypertonie	≥140	und	<90

1.1.2 Epidemiologie

Im Bundes-Gesundheitssurvey 1998 wurde bei 7101 Personen zwischen 18 und 79 Jahren der Blutdruck gemessen. Bei nur 49,7% der Männer und 57,9% der Frauen lagen die Werte ohne Einnahme blutdruckregulierender Medikamente unter 140/90 mmHg (Thamm, 1999). Es konnte ein ausgeprägter

Anstieg mit Zunahme des Lebensalters und des body mass index (BMI) nachgewiesen werden. Sowohl Blutdruck als auch BMI waren in den alten Bundesländern niedriger als in den neuen.

In einer international vergleichenden Untersuchung lag die altersadjustierte Hypertonieprävalenz in Deutschland mit 55% am höchsten. Zum Vergleich lag sie in den USA bei nur 28%, in Italien bei 38% und in England bei 42% (Wolf-Maier et al., 2004).

1.1.3 Pathogenese und Risikofaktoren

Die arterielle Hypertonie ist Folge eines erhöhten Herzzeitvolumens und / oder eines erhöhten peripheren Gefäßwiderstandes. Bei der primären Form ist die Ursache nicht bekannt. Es handelt sich um eine multifaktorielle, polygene Erkrankung. Eine Reihe von Faktoren, die eine begünstigende Rolle spielen, konnten identifiziert werden. Hierzu zählen Salz- und Alkoholkonsum, Übergewicht, Insulinresistenz, psychosozialer und umweltbedingter Stress sowie Nikotin.

Ursächlich für die Entstehung einer sekundären Hypertonie sind meist renale oder endokrine Erkrankungen. Zu den renalen Hypertonien zählen die Nierenarterienstenose und zahlreiche renoparenchymatöse Erkrankungen. Als Beispiele für endokrine Ursachen sind das Conn- oder Cushing-Syndrom, das Phäochromozytom und das adrenogenitale Syndrom aufzuführen.

1.1.4 Klinik

Die arterielle Hypertonie verläuft häufig asymptomatisch. Wenn Symptome auftreten, ist ein frühmorgendlicher Kopfschmerz typisch, insbesondere im Hinterkopfbereich. Des Weiteren können Schwindelgefühle, Ohrensausen, Präkordialschmerz, Palpitationen, Belastungsdyspnoe und Epistaxis auftreten. Bei den sekundären Hypertonieformen finden sich zusätzliche für die Grunderkrankung charakteristische Symptome.

1.1.5 Komplikationen und Folgeschäden

Die arterielle Hypertonie führt zu zahlreichen Veränderungen an Herz, Nieren, Gehirn und Gefäßsystem, die ihrerseits mit dem Auftreten weiterer Komplikationen verbunden sind. Etwa 50-60% der Hypertoniker entwickeln eine

vorzeitige Arteriosklerose. Diese kann beispielsweise zur Ausbildung einer hypertensiven Retinopathie, einer arteriellen Verschlusskrankheit, einer Niereninsuffizienz oder eines Aortenaneurysmas führen.

Die arteriellen Veränderungen manifestieren sich kardial als koronare Herzerkrankung. Durch die chronische Druckerhöhung bildet sich eine asymptomatische linksventrikuläre Hypertrophie. In einigen Studien zeigte sich, dass die Herzmuskelverdickung einen unabhängigen Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse darstellt (Devereux et al., 2004; Levy et al., 1990).

Im weiteren Verlauf wird die diastolische Funktion des linken Ventrikels gestört. Die mechanischen Eigenschaften werden beeinträchtigt, Relaxation und Compliance sind reduziert. Die Füllung der Herzkammer erfolgt verlangsamt.

Renal führt die arterielle Hypertonie zu einer Glomerulopathie. Die intraglomeruläre Druckerhöhung bedingt eine pathologische Proteinurie, die wiederum zu einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse führt (Damsgaard et al., 1990; Yudkin et al., 1988). Durch die Veränderungen am Gefäßsystem kann sich zusätzlich eine arterio-arteriolosklerotische Schrumpfniere mit Niereninsuffizienz entwickeln.

Die Arteriosklerose erhöht das Risiko für cerebrale Insulte. Durch die Druckerhöhung können hypertensive Massenblutungen auftreten. Im Rahmen eines hypertensiven Notfalls besteht die Gefahr einer hypertensiven Enzephalopathie. Durch den Ausfall der vaskulären Autoregulation kommt es zu einer cerebralen Hyperperfusion mit Ausbildung eines Hirnödems.

Die zahlreichen Folgeschäden führen dazu, dass die arterielle Hypertonie einer der Hauptrisikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen wie Myokardinfarkt oder Schlaganfall ist. Das Risiko eine Herzinsuffizienz zu entwickeln ist zwei- bis dreifach gegenüber der Norm erhöht (Levy et al., 1996). Somit ist der Bluthochdruck eine der wichtigsten vermeidbaren Ursachen für Invalidität und vorzeitige Todesfälle in unserer Zivilisation.

1.1.6 Diagnostik

Zur Sicherung der Diagnose werden zu unterschiedlichen Zeitpunkten mindestens drei Blutdruckmessungen an beiden Armen durchgeführt.

Im weiteren Verlauf erfolgt die Abschätzung des individuellen Risikoprofils, die Suche nach behandelbaren Ursachen einer Hypertonie und die Untersuchung auf bereits eingetretene Endorganschäden.

Zu den wichtigsten zusätzlichen Risikofaktoren gehören Adipositas, Dyslipidämie, Diabetes mellitus, Mikroalbuminurie, Alter, Zigarettenrauchen, Bewegungsmangel und eine positive Familienanamnese für frühzeitige kardiovaskuläre Erkrankungen.

Um sekundäre Hypertonieformen auszuschließen, empfiehlt sich ein Basisprogramm an Untersuchungen, das bei bestehendem Verdacht ausgeweitet werden kann. Hierzu zählen die Bestimmung der Elektrolyte und des Kreatinins im Serum, die Schilddrüsenhormone, ein Urinstatus und die Sonographie der Nieren zum Ausschluss einer Nierenarterienstenose.

Die Fahndung nach Zielorganschäden beinhaltet die Erfassung vaskulärer Komplikationen und die gezielte Untersuchung auf Hochdruckfolgen an Herz, Nieren, Gefäßen und Augen.

1.1.7 Therapie

Nach den aktuellen Therapieempfehlungen der European Society of Cardiology richtet sich der Beginn einer medikamentösen Therapie zum einen nach der Blutdruckhöhe und zum anderen nach dem individuellen kardiovaskulären Risikoprofil. In jedem Fall sollte eine medikamentöse Therapie bei einer Hypertonie Grad 3 begonnen werden. Zusätzlich sollte eine Beratung bezüglich Änderungen der Lebens- und Ernährungsgewohnheiten erfolgen. Der Erfolg einer sog. „lifestyle“-Modifikationen kann bei einer Hypertonie 1 und 2 und niedrigem kardiovaskulären Risiko zunächst abgewartet werden, bevor Medikamente angeordnet werden. Liegt ein Diabetes mellitus und somit ein sehr hohes kardiovaskuläres Risiko vor, wird empfohlen, bereits bei hoch normalen Werten eine Therapie einzuleiten ([Mancia et al., 2007](#)).

Das Ziel einer antihypertensiven Therapie besteht nicht in einer alleinigen Senkung der gemessenen Blutdruckwerte, sondern in der Steigerung der Lebenserwartung und Lebensqualität. Um dies zu erreichen, müssen Komplikationen verhindert und die Rückbildung bereits eingetretener Endorganschäden gefördert werden. Die Auswahl des eingesetzten Medikaments sollte sich daher nach Begleiterkrankungen, Risikoprofil und Nebenwirkungen richten.

Zu den Substanzklassen der ersten Wahl gehören Diuretika, Betablocker, ACE-Hemmer, Angiotensin-Rezeptorblocker (ARB) und Calciumantagonisten. Wirkstoffe dieser Gruppen werden zunächst als Monotherapie eingesetzt. Bei unzureichender Blutdruckeinstellung erfolgt die Intensivierung auf Zweifach- oder schließlich auf Dreifachkombination. Bei ungenügender Wirkung kann auf Substanzen der zweiten Wahl zurückgegriffen werden. Hierzu gehören Alpha1-Rezeptorblocker, zentralwirksame Sympathikolytika und Vasodilatoren. Aufgrund ihres ungünstigen Nebenwirkungsprofils sollten sie nur in Ausnahmefällen eingesetzt werden.

In Deutschland erfolgt die Therapie des Bluthochdrucks bisher nicht zufrieden stellend. In Untersuchungen zeigte sich, dass nur knapp 30% der therapierten deutschen Hypertoniker Blutdruckwerte unter 140/90 mmHg erreichen. Das bedeutet, dass 70% der sich in Betreuung befindenden Bluthochdruckpatienten unzureichend behandelt werden. In den USA sind dies beispielsweise nur 45% der Patienten ([Wolf-Maier et al., 2004](#)).

Um die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität in Deutschland erfolgreich zu senken, ist es daher von großer Bedeutung die Diagnostik und Therapie der arteriellen Hypertonie zu optimieren.

1.2 Diastolische Funktion

1.2.1 Physiologie

Die Diastole macht in Ruhe ca. 2/3 des Herzzyklus aus. Für den physiologischen Ablauf ist ein komplexes Zusammenspiel vielfältiger Faktoren notwendig. Vereinfacht lässt sich die Diastole in vier Phasen einteilen: 1) isovolumetrische Relaxation, 2) schnelle Füllungsphase, 3) langsame

Füllungsphase, 4) Vorhofkontraktion. Die ventrikuläre Relaxation ist ein aktiver, d.h. energieabhängiger Prozess, der bereits während der Systole beginnt. Durch die ATP-abhängige Aufnahme von Calcium-Ionen in das sarkoplasmatische Retikulum sinkt die cytoplasmatische Calciumkonzentration. Dies führt zu einem Auseinandergleiten der Aktin- und Myosinfilamente. Der ventrikuläre Druckabfall bedingt die Öffnung der Mitralklappe, sobald das Druckniveau des Atriums unterschritten wird. Es folgt die schnelle Füllungsphase. Aufgrund weiterer Relaxation entsteht ein Sogeffekt, das Blut strömt in den Ventrikel. Der größte Teil der Ventrikelfüllung erfolgt in dieser Phase. Durch verschiedene Faktoren, unter anderem die viskoelastischen Eigenschaften des Myokards und die Begrenzung durch den Perikardbeutel, steigt der ventrikuläre Druck wieder an. Der Bluteinstrom kommt fast zum Erliegen. Die Abnahme der Flussgeschwindigkeit ist somit abhängig von den passiven Gewebeeigenschaften des Myokards, der Compliance. Infolge der atrialen Kontraktion kommt es gegen Ende der Diastole zu einer zweiten Beschleunigung des Blutflusses. Diese Phase macht 25-40% der ventrikulären Füllung aus ([Nishimura und Tajik, 1997](#); [Ommen und Nishimura, 2003](#)).

Durch Veränderungen der komplexen ventrikulären Eigenschaften kann es zu Störungen der diastolischen Abläufe kommen, auf die im Weiteren näher eingegangen werden soll.

1.2.2 Diastolische Dysfunktion

1.2.2.1 Definition

Die Diastole umfasst den Zeitraum des Herzzyklus, in dem das Myokard erschlafft und sich der Ventrikel mit Blut füllt.

Eine diastolische Dysfunktion liegt vor, wenn einer dieser Prozesse verändert, verlangsamt oder in einer anderen Weise beeinträchtigt abläuft. Um eine adäquate Füllung aufrecht zu erhalten, entstehen erhöhte Füllungsdrücke, die insbesondere unter Belastung zum Auftreten von Symptomen führen ([Ommen und Nishimura, 2003](#)). Im Gegensatz zur diastolischen Herzinsuffizienz ist die diastolische Dysfunktion kein klinisches Syndrom, sondern ein Zustand

veränderter mechanischer Prozesse, unabhängig von der verursachten Symptomatik (Zile und Brutsaert, 2002).

1.2.2.2 Pathophysiologie

Rund 30% der über 45-jährigen weisen eine diastolische Dysfunktion und dadurch eine deutlich erhöhte Morbidität und Mortalität auf. Das Auftreten korreliert mit dem Alter, der Höhe des arteriellen Blutdruckes und dem Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung (Redfield et al., 2003).

Mögliche Ursachen für die Entwicklung der diastolischen Dysfunktion sind vielfältig. Über die zugrunde liegenden Mechanismen ist noch relativ wenig bekannt. Die hämodynamischen Auswirkungen können dagegen gut beurteilt werden und sollen im Folgenden erläutert werden.

Liegt eine leichte Einschränkung der diastolischen Funktion vor, so ist meist die isovolumetrische Relaxation isoliert beeinträchtigt. Der ventrikuläre Druckabfall erfolgt verlangsamt, sodass sich die Relaxationsphase verlängert. Dem ursprünglich schnellen transmitralen Einstrom fehlt die treibende große Druckdifferenz, die maximale Flussgeschwindigkeit ist reduziert. Hieraus resultiert eine verringerte Ventrikelfüllung in der frühen Diastole, was durch einen gesteigerten Fluss in der späten Diastole infolge atrialer Kontraktion kompensiert wird. Dieses Stadium wird als diastolische Dysfunktion Grad 1 bezeichnet. Die Füllungsdrücke sind meist noch im Normbereich und die Veränderungen werden vom Patienten nicht oder nur unter stärkerer Belastung wahrgenommen (Nishimura und Tajik, 1997; Ommen und Nishimura, 2003).

Mit fortschreitender Erkrankungsdauer kommt es zu einer weiteren Verschlechterung der Relaxation und zusätzlich zu einer Abnahme der ventrikulären Compliance (diastolische Dysfunktion Grad 2). Dadurch nimmt der ventrikuläre Druckabfall während der Diastole ab. Der für die Füllung notwendige Druckgradient zwischen Vorhof und Kammer kann nur durch einen Druckanstieg im Vorhof aufrechterhalten werden. Der erhöhte linksatriale Druck führt dazu, dass in der frühen Füllungsphase wieder ein größeres Volumen mit hoher Geschwindigkeit in den Ventrikel strömt (Ommen und Nishimura, 2003). Das Blut wird nicht wie beim gesunden Herzen in den Ventrikel „gesogen“,

sondern durch den erhöhten Vorhofdruck in die Kammer „gepumpt“ (Ommen und Nishimura, 2003). Der Einwärtsstrom infolge atrialer Kontraktion nimmt wieder ab. Die Füllungsdrücke sind erhöht. Symptome zeigen sich insbesondere unter Belastung.

Eine weitere Abnahme der viskoelastischen Ventrikeleigenschaften führt zu einem weiteren erheblichen Anstieg des atrialen Druckes. Es kommt zu einer irreversiblen Restriktion, die mit erheblichen Symptomen einhergeht und als drittgradige Dysfunktion bezeichnet wird.

Eine Einschränkung der diastolischen Funktion kann zu weiteren Komplikationen führen. Durch den Anstieg der Füllungsdrücke kommt es zu einer Gefügedilatation des linken Atriums. Es folgt eine Funktionseinschränkung des Vorhofs, die das Auftreten von atrialen Arrhythmien begünstigt. Da die Ventrikelfüllung bei eingeschränkter Diastole zu einem großen Teil durch die atriale Kontraktion erfolgt, führt Vorhofflimmern häufig zur kardialen Dekompensation. Durch die unzureichende Ventrikelfüllung nimmt das Schlagvolumen ab. Systolische und diastolische Funktion werden eingeschränkt. Darüber hinaus stellt das Vorhofflimmern eine der Hauptursachen cerebrovaskulärer Insulte infolge Thromboembolien dar.

1.2.3 Echokardiographische Untersuchung der Diastole

Wie bereits erwähnt, ist die diastolische Dysfunktion keine klinische Diagnose, sondern bedarf einer Diagnostik, die die veränderten Abläufe darstellt. In der klinischen Routine ist die Echokardiographie als einzige etablierte und nicht-invasive Methode das geeignete Verfahren.

Die echokardiographische Untersuchung ermöglicht die Beurteilung der diastolischen Funktion unter Ruhebedingungen. Im Dopplermodus lassen sich über der transmitralen Einflussbahn die beschriebenen Vorgänge visualisieren. Der frühe schnelle Einstrom wird als E-Welle (early) bezeichnet. Die maximale Geschwindigkeit wird von der Druckdifferenz zwischen Vorhof und Kammer sowie den aktiven und passiven Ventrikeleigenschaften bestimmt. Die Dezelerationszeit der E-Welle wird von dem ventrikulären Druckanstieg im Anschluss an die aktive Relaxation beeinflusst, sodass sie eine Aussage über

die Ventrikelcompliance erlaubt. Der späte transmitrale Einstrom infolge der Vorhofkontraktion bildet die sogenannte A-Welle (atrial). Ihre Höhe ist abhängig von der ventrikulären Compliance, dem verbliebenen Vorhofvolumen und der Vorhofkontraktilität (Nishimura und Tajik, 1997).

Im Gewebedopplermodus können die diastolischen Bewegungen der Mitralsegel repräsentativ für die Ventrikelbewegung dargestellt werden. Gleichzeitig mit dem Auftreten der E- und A-Welle im traditionellen Doppler treten Beschleunigungen der Mitralsegel auf, die als e' und a' bezeichnet werden (Ommen und Nishimura, 2003).

Beim Herzgesunden übersteigt die E-Welle die A-Welle, e' ist schneller als a' und die Dezelerationszeit liegt bei ca. 200 ms. Jedoch sind die Werte abhängig von Alter und Geschlecht (Gardin et al., 1998; Levy et al., 1993).

Bei einer Relaxationsstörung ist der frühe Einstrom beeinträchtigt. Die maximale Geschwindigkeit der E-Welle ist vermindert und die Geschwindigkeit der A-Welle kompensatorisch erhöht. Die Dezelerationszeit ist durch die prolongiert ablaufende Relaxation verlängert. Im Gewebedoppler ist e' reduziert.

Im weiteren Verlauf der Erkrankung kann sich im Dopplermodus wieder ein normales Bild zeigen. Durch Zunahme des Druckes im linken Vorhof steigt die atrioventrikuläre Druckdifferenz in der frühen Diastole. Die E-Welle übersteigt wieder die A-Welle. Die Compliance des Ventrikels nimmt ab. Hierdurch verkürzt sich die Dezelerationszeit auf Normwerte. Man bezeichnet dies als Pseudonormalisierung. Im Gewebedoppler ist die Geschwindigkeit von e' gegenüber der Norm verringert. Dies ermöglicht die Abgrenzung zu einer normalen diastolischen Funktion (Nagueh et al., 2001).

Im späten Stadium der Erkrankung bedingt eine starke Erhöhung des diastolischen Vorhofdruckes eine Beschleunigung des frühen transmitralen Blutstromes. Im Ventrikel kommt es, bedingt durch die stark verminderte Compliance, zu einem schnellen Druckanstieg und somit schnellen Druckausgleich im Anschluss an die Relaxation. Die E-Welle ist erhöht und die Dezelerationszeit verkürzt. Die späte Ventrikelfüllung ist vermindert, die A-

Welle daher klein. Auch in dieser Phase bleibt e' gegenüber der Norm reduziert.

Um die normale diastolische Funktion gegenüber einer Pseudonormalisierung mit erhöhten Füllungsdrücken abgrenzen zu können, werden verschiedene Verfahren angewandt. Unter Vorlastreduktion kommt es beim Gesunden zu einer Abnahme sowohl der E- als auch der A-Welle. Liegt eine Pseudonormalisierung vor, verringert sich hauptsächlich die Höhe der E-Welle. Der Quotient E/A nimmt um mehr als 0,5 ab (Ommen und Nishimura, 2003; Ommen et al., 2000).

Bei erhöhten Füllungsdrücken ist der Quotient aus E/e' erhöht. Dieser Wert hat insbesondere bei eingeschränkter systolischer Funktion eine gute diagnostische Aussagekraft (Ommen et al., 2000).

1.3 Spiroergometrie

1.3.1 Grundlagen

Die Spiroergometrie mit kontinuierlicher Aufzeichnung von EKG und Blutdruckwerten zur Evaluation von Herz- und Lungenkrankheiten wird seit den Jahren des medizinischen Aufschwungs nach dem zweiten Weltkrieg durchgeführt. Der große zeitliche und technische Aufwand sowie die Fülle der anfallenden Daten führte in den ersten Jahren dazu, dass die Spiroergometrie nur in Ausnahmefällen durchgeführt werden konnte. Heute übersteigt der zeitliche Aufwand kaum mehr den eines normalen Belastungs-EKGs.

Aufgrund dieses Fortschrittes kann die Untersuchung nun in der klinischen Routine durchgeführt werden und zur Diagnostik einer unklaren Leistungslimitation beitragen (Milani et al., 2004).

Gegenüber einem Belastungs-EKG wird durch die Hinzunahme der Atemgasmessung die medizinische Aussagekraft der Untersuchung stark gesteigert.

Um eine körperliche Belastung aufrecht zu erhalten, ist die Regeneration von ATP als Energielieferant der Skelettmuskulatur von zentraler Bedeutung. Um die erhöhte zelluläre Respiration zu ermöglichen, bedarf es einer gesteigerten

externen Respiration und eines funktionierenden Transportsystems. Hierzu gehören Herz und Lungen genauso wie Atemmuskulatur, Gefäße des kleinen und großen Kreislaufs sowie das Blut selbst. Jede Störung dieses komplexen Systems kann zu einer Leistungsminderung führen (Wasserman, 1997). Die Spiroergometrie ermöglicht durch Messung des externen Gasaustauschs Rückschlüsse auf interne Abläufe und kann sowohl diagnostisch wegweisend sein als auch unser Verständnis für pathophysiologische Vorgänge erweitern.

Aufgrund dieses Wissens und des mittlerweile relativ geringen Aufwandes hat sich die Spiroergometrie hinsichtlich bestimmter Fragestellungen etabliert. Hierzu gehört unter anderem die prognostische Evaluation vor Herztransplantationen und die sportmedizinische Leistungsdiagnostik.

1.3.2 Der Sauerstoffpuls

Die Sauerstoffaufnahme korrigiert um die Herzfrequenz ergibt den so genannten Sauerstoffpuls. Dieser ist ein Indikator des Schlagvolumens und korreliert mit der Transportkapazität des Herzens (Whipp et al., 1996).

Bisherige Veröffentlichungen zum Verhalten des Schlagvolumens bei körperlicher Belastung ergeben keine einheitlichen Ergebnisse. In einigen Studien wurde dargestellt, dass das Schlagvolumen zu Beginn einer Belastung steigt und bei 40-50% der maximalen Sauerstoffaufnahme ein Plateau erreicht (Astrand et al., 1964; Higginbotham et al., 1986; Sullivan et al., 1991a). Durch Analyse zahlreicher neuerer Untersuchungen hat sich gezeigt, dass das Schlagvolumen durchaus bis zur maximalen Belastung zunehmen kann (Vella und Robergs, 2005). Gledhill et al. verglichen das Verhalten des Sauerstoffpulses trainierter Radsportler mit dem gleichaltriger Untrainierter. Während die Leistungssportler das Schlagvolumen bis zur maximalen Belastung steigern konnten, erreichten Untrainierte ein Plateau bei einer Herzfrequenz von 120 min^{-1} . Der Vorteil lag nicht in einer höheren Auswurfraction, sondern in einer besseren Ventrikelfüllung und damit in einer besseren diastolischen Funktion (Gledhill et al., 1994). Ähnliche Ergebnisse veröffentlichten Zhou et al., die Untrainierte, Hobby-Langstreckenläufer und professionelle Langstreckenläufer verglichen. Nur bei Elite-Sportlern kam es nicht zu einem Plateau des Sauerstoffpulses, sondern zu einem Anstieg bis

Belastungsende (Zhou et al., 2001). Levy et al. beschrieben eine trainingsinduzierte Steigerung des Schlagvolumens durch Verbesserung der frühen diastolischen Füllung (Levy et al., 1993). Andere Untersuchungen stellten die Abhängigkeit des Schlagvolumens Gesunder von Alter, Geschlecht (Ogawa et al., 1992; Proctor et al., 1998), Trainingszustand und ausgeübter Sportart dar (McLaren et al., 1997). Die derzeitige Studienlage bietet noch keine eindeutige Antwort darüber, wie sich der Sauerstoffpuls bei submaximaler bis maximaler Belastung verhält und von welchen Faktoren seine Kinetik beeinflusst wird.

1.4 Zielsetzung

In der vorliegenden Studie wurden Patienten mit arterieller Hypertonie und normaler systolischer Funktion hinsichtlich ihrer Herzkreislaufreaktion bei Belastung untersucht. Bisherige Studienergebnisse haben vermuten lassen, dass eine körperliche Belastung zu einer Verstärkung der diastolischen Dysfunktion führt, die ihrerseits eine systolische Funktionseinschränkung und herabgesetzte Leistungsfähigkeit bedingt. Die Betrachtung des Steigungsverhaltens des Sauerstoffpulses als Indikator des Schlagvolumens sollte Hinweise auf hämodynamisch relevante Veränderungen geben. Um zusätzliche Einflussfaktoren zu vermeiden, wurden die Werte um die individuell erbrachte Leistung und die fettfreie Körpermasse korrigiert. Mit Hilfe dieses neu entwickelten Parameters sollte untersucht werden, von welchen Faktoren die Kinetik des Schlagvolumens unter Belastung bestimmt wird.

2 Patienten und Methodik

2.1 Einschlusskriterien

Eingeschlossen wurden 102 Patienten zwischen 25 und 75 Jahren mit bekannter oder neu diagnostizierter essentieller arterieller Hypertonie, normaler systolischer Funktion ($EF \geq 55\%$) und Sinusrhythmus.

Die Patienten verfügten über eine normale Lungenfunktion. Die Werte für Einsekunden- (FEV_1), Vital- (IVC) und Diffusionskapazität lagen bei mindestens 70% des berechneten Normwerts. Zum Teil erfolgte der Studieneinschluss anhand vorliegender auswärtiger Befunde. Fünf Patienten erreichten in der wiederholten Messung die beschriebenen Grenzen nicht. Bei drei dieser Patienten lag die Atemreserve bei Abbruch der Spiroergometrie jedoch $> 30\%$, sodass eine pulmonale Einschränkung nicht vorlag.

Zusätzlich wurden 14 gesunde Probanden zwischen 22-42 Jahren in unterschiedlichem Trainingszustand untersucht. Es handelte sich dabei um ausdauertrainierte Marathonläufer, Freizeitsportler und Untrainierte.

Um geeignete Patienten zu erfassen, wurden die Untersuchungsbefunde der zwischen 01/05 und 07/06 im Klinikum Frankfurt durchgeführten Echokardiographien auf folgende Daten geprüft.

- normale systolische Funktion ohne Wandbewegungsstörungen
- keine hämodynamisch relevanten Klappen- oder Shuntvitien

Im Anschluss wurde das Vorliegen der weiteren Ein- und Ausschlusskriterien mithilfe der Patientenakte überprüft. Dabei handelte es sich um Patienten, die sich innerhalb des genannten Zeitraumes in ambulanter oder stationärer kardiologischer bzw. nephrologischer Betreuung des Klinikums Frankfurt befanden.

Die so ermittelten Patienten wurden persönlich oder telefonisch über die Studie informiert und bei Interesse zu den Untersuchungen eingeladen.

Das Einverständnis zur Teilnahme an den Untersuchungen und der Erfassung der Daten in anonymisierter Form wurde in schriftlicher Form eingeholt. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt genehmigt.

2.2 Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden Patienten, deren Begleiterkrankungen die Untersuchungsergebnisse beeinflussen und damit die Vergleichbarkeit reduzieren könnten.

Hierzu zählen kardiale Erkrankungen, die die Hämodynamik beeinflussen können. Es wurden Patienten mit hämodynamisch relevanten Klappenvitien bzw. Shuntvitien, erlittenem Myokardinfarkt, Kardiomyopathien, permanenten Herzrhythmusstörungen insbesondere Vorhofflimmern/Vorhofflattern, Schrittmacherstimulation oder Ruhe- bzw. belastungsabhängiger Myokardischämie zum Zeitpunkt der Untersuchung von der Studie ausgeschlossen. Eine bekannte koronare Herzerkrankung führte nicht zum Ausschluss, wenn eine relevante Stenose mittels Katheterintervention rekanalisiert worden war. Ebenso wurden Patienten mit bekanntem paroxysmalen Vorhofflimmern eingeschlossen, wenn zum Zeitpunkt der Untersuchungen Sinusrhythmus vorlag. Eine eingeschränkte Pumpfunktion jeglicher Genese führte zum Studienausschluss.

Einige extrakardiale Erkrankungen sind als Ausschlusskriterien aufzuführen, die potentiell eine Belastungslimitation darstellen können. Hierzu zählten pulmonale Erkrankungen, eine pAVK ab Stadium IIa nach Fontaine, Kollagenosen und Speicherkrankheiten sowie jegliche Veränderungen des Bewegungsapparates, die die körperliche Belastbarkeit reduzieren.

Außerdem wurden Patienten mit schweren Begleiterkrankungen, wie Neoplasien oder Infektionskrankheiten von der Studie ausgeschlossen.

2.3 Untersuchungen

2.3.1 Lungenfunktion

Zur Objektivierung einer uneingeschränkten pulmonalen Leistung wurde bei allen Patienten FEV₁, IVC und Diffusionskapazität bestimmt. Die Untersuchungen wurden mit den Geräten MasterScope und MasterScreen der Firma Viasys Healthcare durchgeführt.

2.3.2 Echokardiographie

Die transthorakale Echokardiographie wurde von erfahrenen Untersuchern der Abteilung an den Geräten GE Vivid 7 dimension oder GE Vingmed system 5 durchgeführt.

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion wurde biplan nach Simpson aus dem apikalen 2- und 4-Kammerblick bestimmt (Folland et al., 1979). Mitral-, Trikuspidal- und Aortenklappe wurden mittels Farbdoppler hinsichtlich ihrer Funktion untersucht.

Die Dicken des interventrikulären Septums (IVS) und der linksventrikulären posterioren Wand (LVPW) wurden enddiastolisch im zweidimensional gesteuerten M-Mode in der parasternal langen Achse gemessen. Ebenso wurden enddiastolischer und endsystolischer linksventrikulärer Diameter (LVEDD, LVESD) in der parasternal langen Achse bestimmt. Zur Bestimmung der Fläche des linken Atriums (LA) wurde sein Querschnitt endsystolisch im apikalen Vierkammerblick planimetriert.

Unter Anwendung der Formel nach Devereux wurde die linksventrikuläre Masse (LVM) bzw. der linksventrikuläre Masseindex (LVMI) bestimmt (Devereux et al., 1986).

$$LVM = 0,8[1,04((IVS + LVEDD + LVPW)^3 - LVEDD^3)] + 0,6$$

$$LVMI = LVM / \text{Körperoberfläche}$$

In besonderem Interesse lag die Ermittlung der diastolischen Funktion. Dazu erfolgte die gepulste Doppleruntersuchung des transmitralen Einstroms im apikalen Vierkammerblick. Es wurden die Maximalgeschwindigkeiten der E- und A-Welle, Dezelerationszeit der E-Welle und isovolumetrischer Relaxationszeit (IVRT) bestimmt. Letztere bezeichnet das Zeitintervall von Schluss der Aortenklappe bis Beginn der E-Welle. Die E-Welle entsteht durch den frühen (early) transmitralen Einstrom infolge der aktiven Ventrikelrelaxation. Die A-Welle entspricht dem späten diastolischen Einstrom bedingt durch die atriale Kontraktion. Dieselben Messungen wurden unter Vorlastreduktion durch Valsalvamanöver wiederholt. Im apikalen Vierkammerblick wurden mittels gepulstem Gewebedoppler die diastolischen Bewegungen des lateralen Mitralklappensegels aufgezeichnet (e', a').

Der Quotient aus E und e' wurde zur Abschätzung des linksventrikulären enddiastolischen Druckes (LVEDP) gebildet.

Die Einteilung der diastolischen Funktion erfolgte in vier Gruppen ([Redfield et al., 2003](#)):

- normale diastolische Funktion
- Relaxationsstörung
- Pseudonormalisierung
- Restriktion

2.3.2.1 Normale diastolische Funktion

Von einer normalen diastolischen Funktion wurde ausgegangen, wenn das Verhältnis von E zu A in Ruhe 0,75 oder mehr betrug. Um die normale Diastole von einer Pseudonormalisierung zu unterscheiden, wurden verschiedene Verfahren angewandt. Für eine uneingeschränkte Relaxation sprach E/e' kleiner 10 als Zeichen normaler Füllungsdrücke und wenn E/A unter Valsalva-Manöver nicht um 0,5 oder mehr abnahm. Bei Vorlastsenkung verringern sich beim Gesunden sowohl E- als auch A-Welle, sodass der Quotient gleich bleibt. Des Weiteren erwartete man ein normal dimensioniertes linkes Atrium von maximal 20 cm².

2.3.2.2 Relaxationsstörung

Bei einer diastolischen Funktionsstörung Grad I ist das Verhältnis von E zu A in Ruhe deutlich verringert. Der Quotient ist kleiner als 0,75. Die Füllungsdrücke sind meist noch nicht erhöht, sodass ein normal großer linker Vorhof und ein $E/e' < 10$ zu erwarten ist.

2.3.2.3 Pseudonormalisierung

Von einer diastolischen Funktionsstörung Grad 2 ist auszugehen, wenn die Differenz zwischen E/A_{Ruhe} und E/A_{Valsalva} 0,5 oder mehr beträgt. Während in Ruhe eine normale Ratio vorliegt, verschiebt sich das Verhältnis unter Vorlastreduktion zu Gunsten der A-Welle. Nicht bei allen Patienten war eine Messung unter Valsalva möglich. In diesen Fällen wurde eine Pseudonormalisierung dann angenommen, wenn $E/e' \geq 10$ und / oder der linke Vorhof vergrößert war und somit Hinweise auf pathologisch erhöhte Füllungsdrücke vorlagen.

2.3.2.4 Restriktion

Im Falle eines restriktiven Füllungsmusters ist das Verhältnis von E zu A erhöht, d.h. der Quotient beträgt mindestens 1,5. Außerdem ist die Dezelerationszeit der E-Welle auf unter 140 ms verkürzt.

Kein Patient erfüllte diese Kriterien.

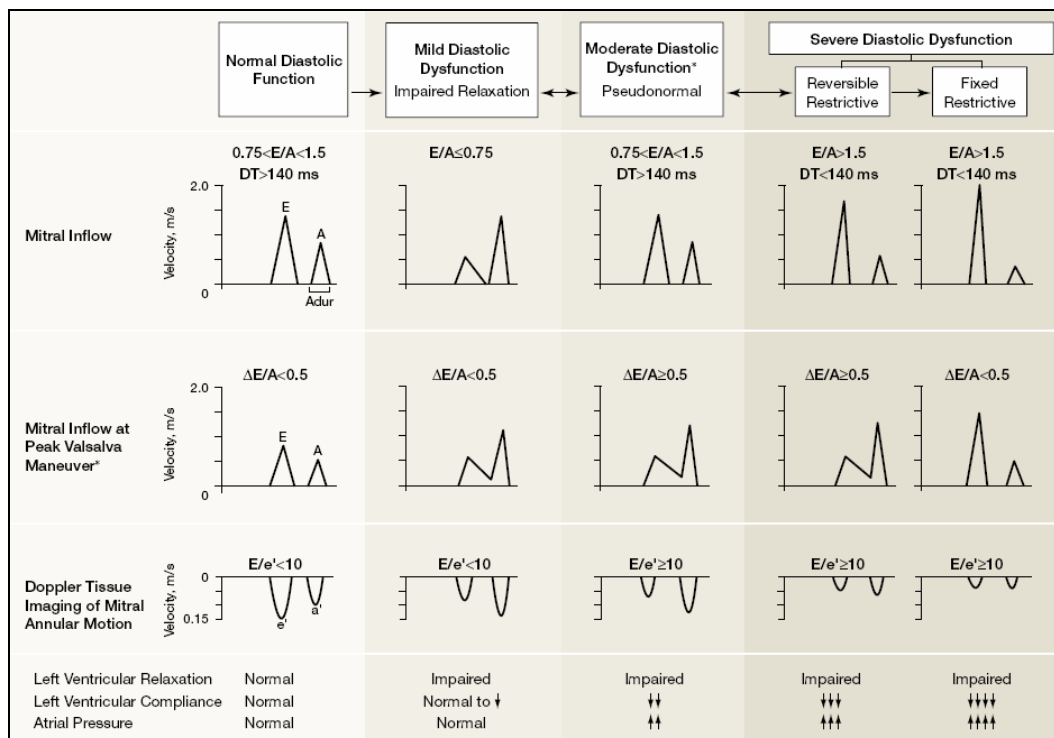


Abbildung 1: Dopplerkriterien zur Klassifikation der diastolischen Funktion nach Redfield et al. (Redfield et al., 2003)

2.3.3 Spiroergometrie

2.3.3.1 Ablauf

Die Fahrrad-Spiroergometrie in Form eines Rampenprotokolls wurde in halbliegender Position mit kontinuierlicher (breath-by-breath) Messung der Atemgase durchgeführt (Jaeger Oxycon Alpha, Viasys GmbH, Hoechberg, Deutschland). Die ermittelten Daten wurden automatisch über 15 sec gemittelt. Vor Beginn der Messungen wurde eine Gasanalysatoren- und Volumen-Eichung durch geschultes Fachpersonal ausgeführt.

Kontinuierlich wurden mittels eines 12-Kanal-EKGs (GE marquette MicroLab) die Extremitätenableitungen nach Einthoven und Goldberger (I, II, III, aVR, aVL, aVF) sowie die Brustwandableitungen nach Wilson (V1-V6) und die Herzfrequenz aufgezeichnet. Nicht-invasive Blutdruckmessungen erfolgten in Ruhe, alle drei Minuten während der Belastung und in der Erholungsphase.

Die Patienten unterschieden sich stark in ihrer körperlichen Leistungsfähigkeit, sodass verschiedene Protokolle benötigt wurden. Die Testdauer variierte zwischen 297 und 865 sec (Mittelwert 557, Standardabweichung 10 sec). Die Untersuchung begann mit einer zweiminütigen Ruhephase zur Normalisierung der Atmung. Anschließend wurde der Patient aufgefordert für weitere zwei Minuten bei geringer Umdrehung ($< 20/\text{min}$) ohne Widerstand zu fahren. Im Anschluss begann die eigentliche Belastung mit initial 25 W. Darauf folgte die nahezu kontinuierliche Steigerung der Leistung nach einem der folgenden Schemata. Die Drehzahl wurde zwischen 50 und 60 min^{-1} gehalten.

Je nach Konstitution wurde eine der folgenden Rampen ausgewählt:

- | | |
|-----------|-----------|
| - 1W/7sec | - 2W/7sec |
| - 1W/6sec | - 2W/6sec |
| - 1W/5sec | - 3W/7sec |
| - 2W/8sec | - 4W/7sec |

Die nachfolgende Grafik zeigt beispielhaft die Rampe mit der Steigung 1W/5sec.



Abbildung 2: Exemplarische Darstellung einer angewandten Rampenbelastung
Zunahme der Leistung um 1 W/5 sec

Die Patienten wurden aufgefordert die Belastung bis zur Leistungsgrenze weiterzuführen. Als Abbruchkriterien galten folgende Symptome bzw. Befunde (Gibbons et al., 1999):

- Erschöpfung des Patienten
- schwere Dyspnoe, Schwindel
- Zyanose, Blässe
- mäßige bis schwere Angina pectoris
- höhergradige oder neu auftretende Herzrhythmusstörungen
- Blutdruckanstieg auf systolisch > 250 mmHg / diastolisch > 125 mmHg
- Blutdruckabfall > 10 mmHg oder fehlender Blutdruckanstieg
- ST-Strecken-Senkungen > 2 mm
- ST-Strecken-Hebungen \geq 1 mm

Im Anschluss an die Belastung wurde eine Erholungsphase von mindestens sechs Minuten bzw. bis zum Absinken von Blutdruck, Puls und respiratorischem Quotienten auf Ruheniveau dokumentiert.

Aus dem mit Finalgon®-Salbe (Boehringer Ingelheim Pharma KG) hyperämisierten Ohrläppchen wurde Blut zur Laktatmessung und Blutgasanalyse entnommen. Die Laktatkonzentration wurde in Ruhe, nach 4 Minuten Belastung, in zweiminütigem Abstand während der Belastung und bei Abbruch bestimmt (Lactate Pro™, ARKRAY Inc, Kyoto, Japan). Die Blutgasanalyse erfolgte in Ruhe und bei Belastungsende. Hierzu wurden die Blutgase mit einer heparinisierten Mikrokapillare im Mikrogasanalysator AVL Omni3 (AVL Medical Instruments) bestimmt. Neben den Absolutwerten wurden die Differenzen zwischen Start- und Endwerten dokumentiert ($\text{Laktat}_{\text{Ruhe}}$, $\text{Laktat}_{\text{Ende}}$, $\text{Laktat}_{\text{incr}}$, $\text{Bikarbonat}_{\text{Ruhe}}$, $\text{Bikarbonat}_{\text{Ende}}$, $\text{Bikarbonat}_{\text{incr}}$).

2.3.3.2 abgeleitete Größen

Zu den Primärdaten zählen Sauerstoffaufnahme und Kohlendioxidabgabe pro Minute (VO_2 , VCO_2), Atemfrequenz (AF), Atemzugvolumen (V_T), Herzfrequenz (HF), Blutdruck (RR), kapillärer Sauerstoffpartialdruck (PO_2), kapillärer Kohlendioxidpartialdruck (PCO_2), kapillärer pH-Wert, Bikarbonat- und Laktatkonzentration. Darüber hinaus wurden einige Sekundärdaten errechnet. Hierzu gehören das Atemminutenvolumen VE ($V_T \times \text{AF}$), das Atemäquivalent für O_2 bzw. CO_2 (VE/VO_2 , VE/VCO_2), der respiratorische Quotient RQ (VCO_2/VO_2), die Sauerstoffaufnahme pro Körpergewicht $\text{VO}_{2\text{kg}}$ (VO_2/kgKG), die Sauerstoffaufnahme pro fettfreie Körpermasse (VO_2/LBM), der Sauerstoffpuls O_2P (VO_2/HF) und der Sauerstoffpuls pro fettfreie Körpermasse ($\text{O}_2\text{P}/\text{LBM}$). Der niedrigste und der höchste Wert während der Aufzeichnung wurde mit den Zusätzen $_{\text{min}}$ und $_{\text{max}}$ gekennzeichnet, die Differenz aus beiden Werten für ausgewählte Parameter gebildet (HF_{incr} , $\text{RR}_{\text{sys}_{\text{incr}}}$). Es wurde der Atemgrenzwert MVV ($\text{FEV}_1 \times 40$) (Campbell, 1982) und die Atemreserve BR ($\text{MVV} - V'_{\text{Emax}}$) berechnet. Die Sollwerte für erreichte Leistung, VE und VO_2 wurden nach Formeln von Karlman Wasserman ermittelt (Wasserman, 2005). Der Sollwert für die maximale Herzfrequenz wurde als $220 - \text{Lebensalter}$ festgelegt. Die Bestimmung der anaeroben Schwelle erfolgte nach der V-slope-Methode. Danach ist die anaerobe Schwellung erreicht, wenn die Zunahme der CO_2 -Abgabe die der O_2 -Aufnahme übersteigt. Der Graph der Funktion VCO_2 vs. VO_2 ändert hier seine Steigung.

Es wurde die Steigung des Sauerstoffpulses pro Leistungszunahme und korrigiert um die fettfreie Körpermasse bestimmt. Der resultierende Parameter O_2P^* ($\Delta O_2P/\Delta Watt/LBM$ [$\mu l/W/kg$]) wurde jeweils für ein Zwei-Minuten-Intervall zu Beginn und am Ende der Belastung angegeben ($O_2P^*_{Start}$, $O_2P^*_{Ende}$). Da der Sauerstoffpuls mit dem Schlagvolumen korreliert, ergibt sich ein Parameter, der die individuelle Anpassung des Schlagvolumens an die zunehmende Belastung unabhängig vom Konstitutionstyp wiedergibt. Ebenso wurde die Steigung des Sauerstoffpulses pro Leistungszunahme und korrigiert um das Körpergewicht (KG) berechnet ($O_2P^*kg = \Delta O_2P/\Delta Watt/KG$ [$\mu l/W/kg$]).

2.3.4 Laboruntersuchung

Zur Einschätzung des kardiovaskulären Risikoprofils wurden die Blutfettwerte und das HbA_{1c} ermittelt. Zum Ausschluss weiterer Vorerkrankungen wurden zusätzliche Routineparameter wie NT-proBNP, Blutbild, Kreatinin i.S., GOT, GPT und CK bestimmt.

Als weitere Untersuchung wurde der Urin auf das Vorliegen einer Mikroalbuminurie als renale Manifestation der Hypertonie untersucht. Wie in einigen Studien beschrieben, stellt die Ausscheidung von Albumin in pathologischer Konzentration einen unabhängigen Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse dar ([Stehouwer et al., 1992](#)). Eine Mikroalbuminurie ist wie folgt definiert ([de Jong und Curhan, 2006](#)):

30-300 mg/24 h Sammelurin

30-300 mg/g Urin-Kreatinin bei Frauen

20-200 mg/g Urin-Kreatinin bei Männern

Im Rahmen der Studie erfolgte die Messung von Albumin und Kreatinin im Spontanurin.

2.3.5 Körperfettmessung

Die Bestimmung des Körperfettanteils und damit die Berechnung der fettfreien Körpermasse verbessert die Aussagekraft der spiroergometrisch ermittelten

Daten erheblich. Insbesondere die prognostische Aussagekraft der maximalen Sauerstoffaufnahme profitiert von dieser Korrektur ([Osman et al., 2000](#)).

Aufgrund dieser Studienlage wurde eine Körperfettmessung mittels einer Körperfettzange (Accu-Measure™) unmittelbar vor der Spiroergometrie durchgeführt. Angewandt wurde die Methode nach Jackson und Pollock ([Jackson und Pollock, 1978](#); [Jackson et al., 1980](#)). Hierfür wird die Hautfaltendicke bei Frauen an Arm, Oberschenkel und suprailiakaal, bei Männern an Brust, Bauch und Oberschenkel gemessen und der Körperfettanteil nach folgenden Formeln berechnet.

Männer:

$$x = 1,1093800 - 0,0008267 \times S + 0,0000016 \times S^2 - 0,0002574 \times A$$

$$\textbf{Körperfett [\%]} = 495 / x - 450$$

Frauen:

$$x = 1,089733 - 0,0009245 \times S + 0,0000056 \times S^2 - 0,00012828 \times A$$

$$\textbf{Körperfett [\%]} = 495 / x - 450$$

S = Summe der drei Hautfalten

A = Alter in Jahren

Nach der Berechnung des Körperfettanteils wurde das fettfreie Körpergewicht (lean body mass LBM) bestimmt ([Osman et al., 2000](#)).

$$\textbf{LBM} = \text{Körpergewicht} (1 - \% \text{Körperfett} / 100)$$

2.4 Weitere Datenerhebung

Es wurde ein Anamnesebogen erstellt und mittels Befragung oder Einblick in die Patientenakte Daten zu folgenden Bereichen erfasst:

- Basisdaten
- Risikofaktoren
- kardiale Symptome
- Vorerkrankungen
- medikamentöse Vorbehandlung und aktuelle Therapie

Allgemeine Daten wie Alter, Geschlecht, Körpergröße und –gewicht wurden ermittelt.

Zur Abschätzung des kardiovaskulären Risikoprofils wurden die Patienten zu Nikotinabusus, Alkoholkonsum, Familienanamnese und Zeitpunkt der Erstdiagnose Hypertonie befragt.

Eine Anamnese bezüglich klinischer Zeichen einer Herzinsuffizienz wurde erhoben. Hierzu zählten Ödeme der unteren Extremität, Nykturie und Orthopnoe. Das Auftreten von Angina pectoris wurde erfasst.

An Vorerkrankungen interessierten besonders kardiovaskulär bedeutsame. Hierzu zählte eine bekannte koronare Herzerkrankung, ein erlittener Schlaganfall bzw. eine transitorische ischämische Attacke, eine pAVK und ein Diabetes mellitus.

Die Substanzgruppe und der Wirkstoff der aktuell eingenommenen Antihypertensiva wurde erfasst, ebenso die Anzahl der zur Einstellung verwendeten Pharmaka.

2.5 Statistische Auswertung

Die statistische Analyse wurde mit dem Programm SPSS 12.0 für Windows durchgeführt. Die Analyse der Histogramme ergab für zahlreiche Variablen keine Normalverteilung, so dass nicht-parametrischen Tests angewandt wurden.

Für den Vergleich zwischen Patienten und Probanden wurden stetige und ordinale Variablen mittels des Mann-Whitney-Tests, dichotome mittels des exakten Tests nach Fisher analysiert. Für die Analyse der nach dem Verhalten des Sauerstoffpulses in Tertile eingeteilten Patienten wurde der Kruskal-Wallis-Test und ebenfalls der exakte Test nach Fisher angewandt. In einer bivariaten Analyse wurden die Korrelationen der einzelnen Parameter mit $O_2P^*_{\text{Start}}$ und $O_2P^*_{\text{Ende}}$ untersucht. Für metrische und ordinalskalierte Variablen wurde der Spearman-Korrelationskoeffizient angegeben, für dichotome die Korrelationen mit Hilfe des Mann-Whitney-Tests errechnet und das Signifikanzniveau angegeben.

Die dichotomen oder metrischen Variablen, für die eine Korrelation mit $O_2P^*_{\text{Start}}$ bzw. $O_2P^*_{\text{Ende}}$ bestand und eine Beeinflussung der kardiopulmonalen Belastbarkeit vermutet werden konnte, wurden für die multiple Regressionsanalyse mit Rückwärts-Selektion ausgewählt.

Für stetige Variablen wurden jeweils Median, Minimum und Maximum angegeben, für nominale die absolute und relative Häufigkeit.

3 Ergebnisse

3.1 Basisvariablen Patienten

Es wurden 102 Patienten, darunter 38 Frauen (37,3%), untersucht. Die Patienten waren 59,5 (25 – 75) Jahre alt. Der BMI lag bei 27,9 kg/m². 49 Patienten (48%) gaben an Raucher oder ehemalige Raucher zu sein. 7 Patienten (6,9%) waren Diabetiker. Bei 56 Patienten (54,9%) wurde ein auf über 200 mg/dl erhöhtes Gesamtcholesterin nachgewiesen. Eine Mikroalbuminurie wurde bei 31 Patienten (30,3%) festgestellt. Das NT-proBNP lag bei 68,2 pg/ml.

Kein Patient hatte zuvor einen Myokardinfarkt erlitten. Bei 15 Patienten (14,7%) war eine koronare Herzerkrankung bekannt. Ein Schlaganfall oder eine TIA war bei 5 Patienten (4,9%) diagnostiziert worden.

30 Patienten (29,4%) gaben eine familiäre Belastung bezüglich einer koronaren Herzerkrankung an. Eine Nykturie bestätigten 42 Patienten (41,2%), Ödeme der unteren Extremität traten bei 14 Patienten (13,7%) auf. 21 Patienten (20,6%) litten gelegentlich an Angina pectoris. Eine ausführliche Übersicht der Basisvariablen gibt Tabelle 2.

Tabelle 2: Basisvariablen der Patienten

	Patienten (n=102)	Median	Min.	Max.	Anzahl	[%]
allgemeine Charakteristika						
Alter [Jahre]	102	59,5	25	75	-	-
weibliches Geschlecht	102	-	-	-	38	37,3
Gewicht [kg]	102	85	54	133	-	-
BMI [kg/m ²]	102	27,9	20,1	37,2	-	-
LBM [kg]	102	62,2	39,6	101,9	-	-
Zeit seit Diagnosestellung HTN [Jahre]	102	4,5	0	35	-	-
Antihypertensiva [Anzahl]	102	2	0	5	-	-
Kreatinin [mg/dl]	101	0,95	0,56	1,27	-	-
NT-proBNP [pg/ml]	101	68,2	5,4	577,1	-	-
Risikofaktoren						
Nikotinabusus, aktuell / ehemalg	102	-	-	-	49	48,0
pack years [Jahre]	102	0	0	120	-	-
Diabetes mellitus	102	-	-	-	7	6,9
HbA _{1c} [%]	102	5,5	4,6	9	-	-
Mikroalbuminurie	88	-	-	-	31	30,3
Cholesterin >200 mg/dl	102	-	-	-	56	54,9
pos. Familienanamnese	102	-	-	-	30	29,4
Ödeme	102	-	-	-	14	13,7
Nykturie	102	-	-	-	42	41,2
Angina pectoris	102	-	-	-	21	20,6
Vorerkrankungen						
KHK	102	-	-	-	15	14,7
Schlaganfall/TIA	102	-	-	-	5	4,9
MI	102	-	-	-	0	-
pAVK	102	-	-	-	0	-

Als antihypertensive Therapie wurden im Mittel 2 Substanzen (Median) eingenommen. 88 Patienten (86,3%) nahmen einen ACE-Hemmer oder Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten ein. Darüber hinaus wurden Diuretika, Betablocker und Calcium-Antagonisten eingesetzt. Die genauen Substanzen, Dosierungen und Anteile an der gesamten Patientenpopulation können Abbildung 3 und Tabelle 3 entnommen werden. 4 Patienten (3,9%) wurden zum Zeitpunkt der Untersuchung nicht antihypertensiv therapiert.

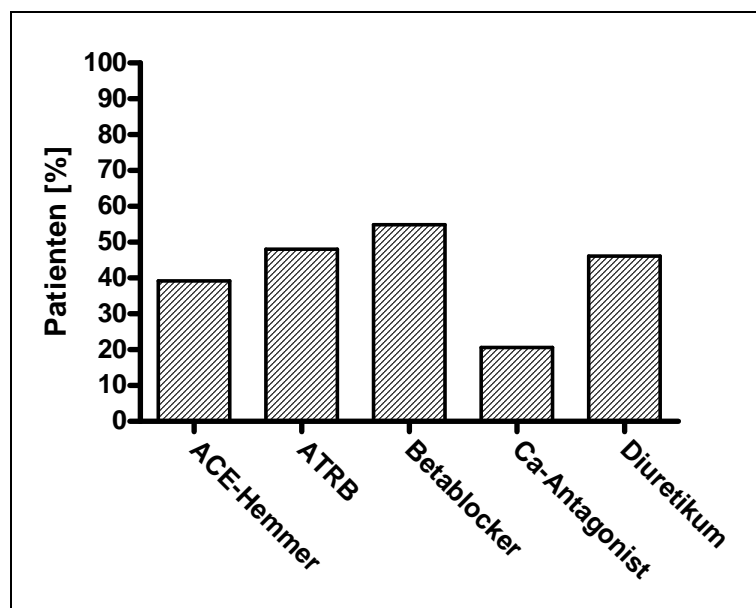


Abbildung 3: antihypertensive Medikation der Patienten nach Substanzklassen
70,7% der Patienten nahmen zwei oder mehr Wirkstoffe ein.

Tabelle 3: kardiovaskuläre Medikation der Patienten

	Anzahl	[%]	Dosierung [mg/Tag]				
			St.abw.	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
ACE-Hemmer	39	39,3					
Ramipril	33	32,4	3,0	6,9	6,25	2,50	10,00
Enalapril	7	6,9	5,3	15,7	20,00	10,00	20,00
ATRB	49	48,0					
Valsartan	26	25,5	98,8	195,4	160,00	40,00	320,00
Irbesartan	5	4,9	82,2	240,0	300,00	150,00	300,00
Telmisartan	3	2,9	61,1	93,3	80,00	40,00	160,00
Candesartan	8	7,8	5,1	15,0	16,00	8,00	24,00
Losartan	6	5,9	27,4	75,0	75,00	50,00	100,00
Olmesartan	1	1,0		20,0	20,00	20,00	20,00
Betablocker	56	54,9					
Metoprolol	39	38,2	40,9	84,3	95,00	23,00	200,00
Bisoprolol	7	6,9	2,7	7,9	10,00	5,00	10,00
Atenolol	6	5,9	24,6	54,2	50,00	25,00	100,00
Carvedilol	2	2,0	15,5	14,1	14,06	3,13	25,00
Nebivolol	2	2,0	0	2,5	2,50	2,50	2,50
Ca-Antagonisten	21	20,6					
Amlodipin	17	16,7	3,1	7,6	5,00	5,00	15,00
Nifedipin	1	1,0		20,0	20,00	20,00	20,00
Verapamil	1	1,0		240,0	240,00	240,00	240,00
Lercanidipin	2	2,0	7,1	15,0	15,00	10,00	20,00
Diuretika	47	46,1					
HCT	44	43,1	6,8	18,0	12,50	3,20	25,00
Torasemid	2	2,0	7,1	15,0	15,00	10,00	20,00
Bemetizid	1	1,0		10,0	10,00	10,00	10,00
Statin	27	26,5					
Simvastatin	16	15,7	12,9	22,8	20,00	5,00	40,00
Atorvastatin	10	9,8	23,1	20,5	10,00	5,00	80,00
Pravastatin	1	1,0		10,0	10,00	10,00	10,00

3.2 Basisvariablen Probanden

Es wurden 14 gesunde Probanden untersucht, darunter eine Frau. Das Alter betrug 25 Jahre (22 – 42), der BMI 22,9 kg/m². 4 Probanden (28,6%) gaben an Raucher oder ehemalige Raucher zu sein. Bei 3 Probanden (21,4%) fand sich ein Gesamtcholesterin über 200 mg/dl. Bei keinem war ein Diabetes mellitus oder eine kardiovaskuläre Vorerkrankung bekannt. Medikamente wurden nicht regelmäßig eingenommen. Eine ausführliche Auflistung der Basisvariablen erfolgt in Tabelle 4.

Tabelle 4: Basisvariablen der Probanden

	Probanden (n=14)	Median	Min.	Max.	Anzahl	[%]
allgemeine Charakteristika						
Alter [Jahre]	14	25	22	42	-	-
weibliches Geschlecht	14	-	-	-	1	7,1
Gewicht [kg]	14	77	63	90	-	-
BMI [kg/m ²]	14	22,9	20,8	31,1	-	-
LBM [kg]	14	66,6	46,5	75,6	-	-
Kreatinin [mg/dl]	14	0,96	0,81	1,11	-	-
NT-proBNP [pg/ml]	12	19,3	5,1	99,4	-	-
Risikofaktoren						
Nikotinabusus, aktuell oder ehemalg	14	-	-	-	4	28,6
pack years [Jahre]	14	0	0	10	-	-
HbA _{1c} [%]	14	5	4,5	5,2	-	-
Cholesterin >200 mg/dl	14	-	-	-	3	21,4
pos. Familienanamnese	14	-	-	-	1	7,1

3.3 Ermittelte Daten

3.3.1 Lungenfunktion

Sowohl bei Patienten als auch bei Probanden wurde eine uneingeschränkte Lungenfunktion analog der Ausschlusskriterien festgestellt. Die Sollwerte bezüglich DLCO, Einsekundenkapazität und inspiratorischer Vitalkapazität wurden im Durchschnitt erreicht. Die genauen Werte können Tabelle 5 entnommen werden.

Tabelle 5: Ergebnisse der Lungenfunktionsuntersuchung bei Patienten und Probanden

	Patienten (n=102)				Probanden (n=14)				p ^a
	n	Median	Min.	Max.	n	Median	Min.	Max.	
IVC [l]	99	4,3	2,5	6,5	14	5,4	4,7	7,1	<0,001
IVC [% vom Soll]	99	106,2	82,3	142,5	14	99,0	83,9	128,5	0,04
FEV ₁ [l]	99	3,3	1,8	5,4	14	4,6	3,3	6,6	<0,001
FEV ₁ [% vom Soll]	99	106,3	66,6	146,5	14	103,2	84,0	136,0	ns
DLCO [mmol/min/kPa]	99	8,8	4,3	15,0	14	13,0	8,0	15,5	<0,001
DLCO [% vom Soll]	99	97,1	53,1	139,1	14	102,6	84,5	131,6	ns

^a Mann-Whitney-Test; ns: nicht signifikant

3.3.2 Echokardiographie

Die Ergebnisse der Echokardiographie bei Patienten und Probanden sind in Tabelle 6 aufgeführt. Die systolische Funktion war bei jedem Patienten normal, sodass sich bezüglich der EF keine Unterschiede zwischen den Gruppen feststellen ließen (Patienten 64%; Probanden 66%; p = ns, siehe Abbildung 4).

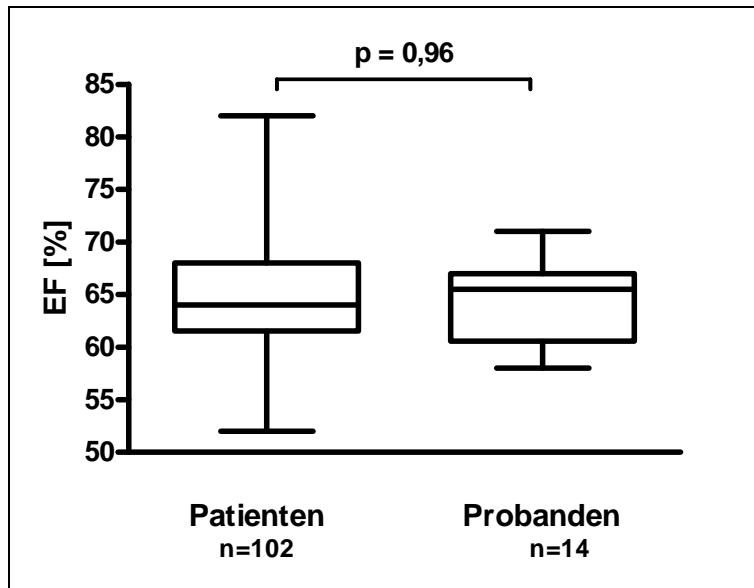


Abbildung 4: echokardiographisch ermittelte linksventrikuläre Ejektionsfraktion bei Patienten und Probanden
Bestimmt wurde die biplane Ejektionsfraktion (EF) nach Simpson. Der Gruppenvergleich erfolgte mittels Mann-Whitney-Test. Dargestellt sind Median, Interquartilbereich, Minimum und Maximum.

In der Patientengruppe zeigten sich echokardiographische Hinweise auf eine linksventrikuläre Hypertrophie. Das interventrikuläre Septum der Patienten (14,0 mm) war signifikant dicker als das der Gesunden (10,6 mm; $p < 0,001$). Ähnlich verhielt es sich mit der posterioren Wand (13,0 mm vs. 10,8 mm; $p < 0,001$). Es resultierte ein gegenüber der Kontrollgruppe signifikant erhöhter linksventrikulärer Masseindex (LVMI: 119 g/m² vs. 94 g/m²; $p = 0,005$). Diese Auffälligkeiten werden in den folgenden Abbildungen graphisch dargestellt.

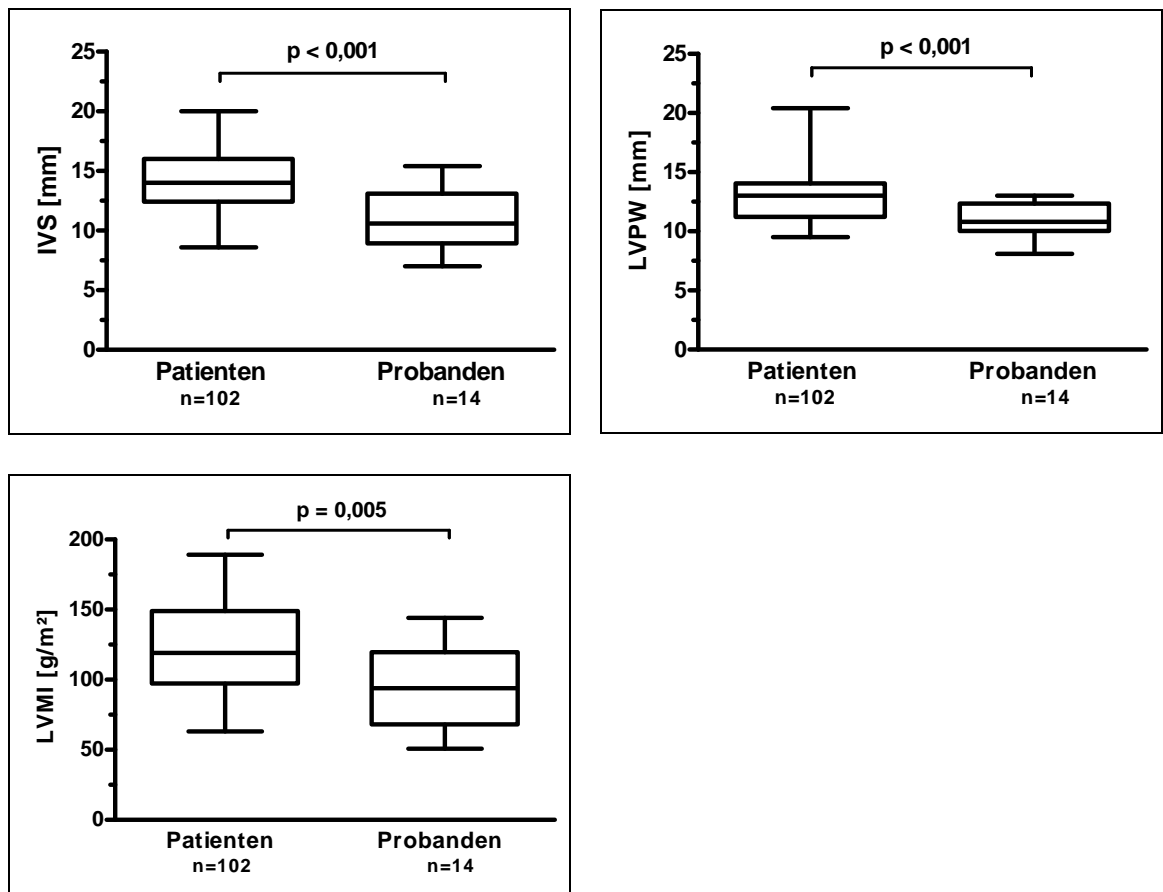


Abbildung 5: echokardiographisch ermittelte Parameter der linksventrikulären Hypertrophie bei Patienten und Probanden
 IVS interventrikuläres Septum; LVPW linksventrikuläre posteriore Wand; LVMI linksventrikulärer Masseindex, zur Berechnung siehe Text. Der Gruppenvergleich erfolgte mittels Mann-Whitney-Test. Dargestellt sind Median, Interquartilbereich, Minimum und Maximum.

Große Unterschiede ergaben sich ebenfalls hinsichtlich der diastolischen Funktion. Die E-Welle war bei den Patienten signifikant niedriger (E: 0,67 m/s vs. 0,84 m/s; $p = 0,002$), die A-Welle signifikant höher als bei den Probanden (A: 0,72 m/s vs. 0,45 m/s; $p < 0,001$), woraus sich ein verändertes E zu A-Verhältnis bei den Patienten ergibt. Der Quotient E/A ergab in der Patientengruppe 0,9 gegenüber 1,7 in der Kontrollgruppe ($p < 0,001$). Im Gewebedoppler war e' signifikant kleiner und a' signifikant größer als bei den Probanden (e' : 0,06 m/s vs. 0,17 m/s; $p < 0,001$; a' : 0,1 m/s vs. 0,08 m/s; $p = 0,009$). E/e' betrug in der Patientengruppe 9,9, in der Kontrollgruppe 5,0 ($p < 0,001$). Abbildung 6 veranschaulicht diese Beobachtungen.

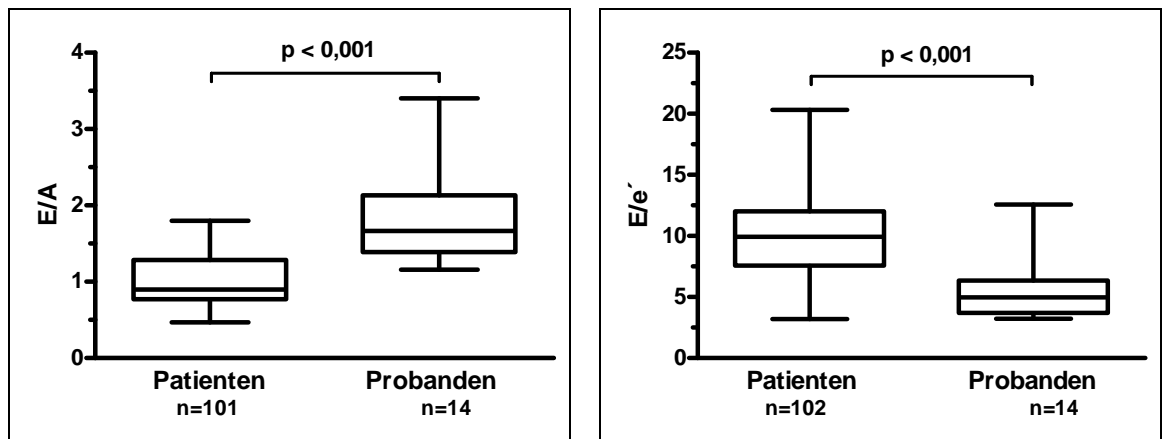


Abbildung 6: echokardiographisch ermittelte Parameter des transmitralen Flussprofils bei Patienten und Probanden
Der Gruppenvergleich erfolgte mittels Mann-Whitney-Test. Dargestellt sind Median, Interquartilbereich, Minimum und Maximum.

38 Patienten (37,3%) hatten eine uneingeschränkte diastolische Funktion, 22 (21,6%) eine Dysfunktion Grad 1 und 42 (41,2%) eine Dysfunktion Grad 2 (siehe Abbildung 7). Bei allen Probanden lag ein normales diastolisches Füllungsmuster vor.

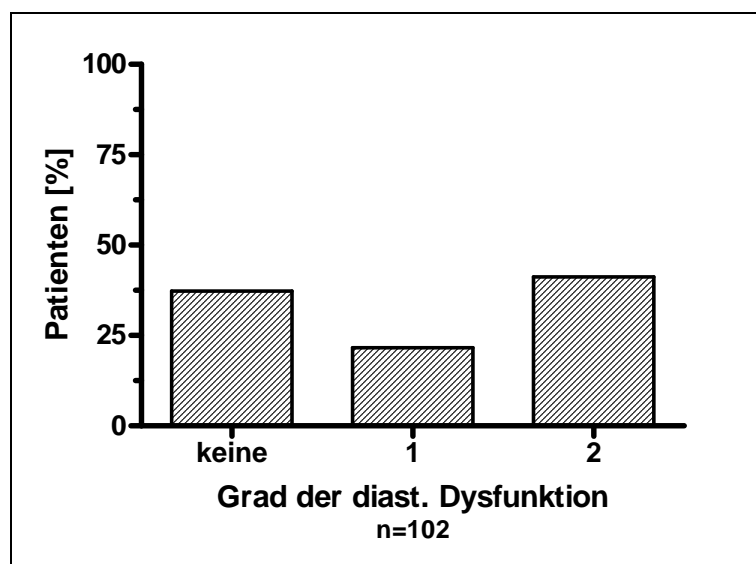


Abbildung 7: Verteilung der Patienten bezüglich der Stadien einer diastolischen Dysfunktion

Tabelle 6: Ergebnisse der Echokardiographie bei Patienten und Probanden

	Patienten (n=102)				Probanden (n=14)				p ^a
	n	Median	Min.	Max.	n	Median	Min.	Max.	
EF [%]	102	64	52	82	14	66	58	71	ns
LVESD [mm]	101	30,0	17,0	57,0	14	31,7	26,0	50,0	ns
LVEDD [mm]	102	44,8	20,3	58,0	14	47,7	29,0	57,0	ns
IVS [mm]	102	14,0	8,6	20,0	14	10,6	7,0	15,4	<0,001
LVPW [mm]	102	13,0	9,5	20,4	14	10,8	8,1	13,0	<0,001
LVM [g]	102	243	125	425	14	187	97	290	0,007
LVMl [g/m ²]	102	119	63	189	14	94	51	144	0,005
linkes Atrium [cm ²]	102	18,0	8,4	34,0	14	15,9	12,0	21,0	ns
E [m/s]	102	0,67	0,42	1,25	14	0,84	0,51	1,15	0,002
A [m/s]	101	0,72	0,31	1,27	14	0,45	0,31	0,77	<0,001
E/A	101	0,9	0,47	1,8	14	1,67	1,16	3,4	<0,001
E/A _{Valsalva}	99	0,81	0,29	2,45	14	1,55	0,86	2,72	<0,001
ΔE/A	99	0,09	-1,15	0,93	14	0,18	-0,58	1,1	ns
DT [ms]	100	195,8	85,0	432,0	13	186,5	133,0	335,0	ns
IVRT [ms]	102	93,8	40,0	260,0	14	79,5	70,2	152,5	ns
e' [m/s]	102	0,06	0,03	0,21	14	0,17	0,07	0,23	<0,001
a' [m/s]	101	0,1	0,04	0,15	14	0,08	0,03	0,11	0,009
E/e'	102	9,9	3,2	20,3	14	5,0	3,2	12,6	<0,001
diastolische Funktion [Klasse]	102	1	0	2	14	0	0	0	<0,001

^a Mann-Whitney-Test; ns: nicht signifikant

3.3.3 Spiroergometrie

Die Dauer der Belastung betrug in der Patientengruppe 541 sec, in der Probandengruppe 630 sec (p = ns). Aufgrund der angestrebten Zieldauer von 600 sec lässt sich daraus schließen, dass die Testprotokolle korrekt ausgewählt wurden, der Gesundheitszustand gut und die Motivation beider Gruppen hoch war. Die Patienten erbrachten eine maximale Leistung von 133 W, die Probanden von 233 W (p<0,001). Der Anstieg der Herzfrequenz von Beginn bis

Ende der Belastung fiel bei den Gesunden höher aus als bei den Patienten (Patienten 68 min^{-1} vs. Probanden 105 min^{-1} ; $p < 0,001$) und erreichte, wie Abbildung 8 zeigt, einen höheren Anteil des Sollwerts (Patienten: 84%, Probanden: 91%; $p = 0,006$). Nach Ausschluss der Patienten, die einen Betablocker einnahmen, bestand dieser Unterschied nicht. Die genannten und weitere kardiovaskuläre Messgrößen werden in Tabelle 7 aufgeführt.

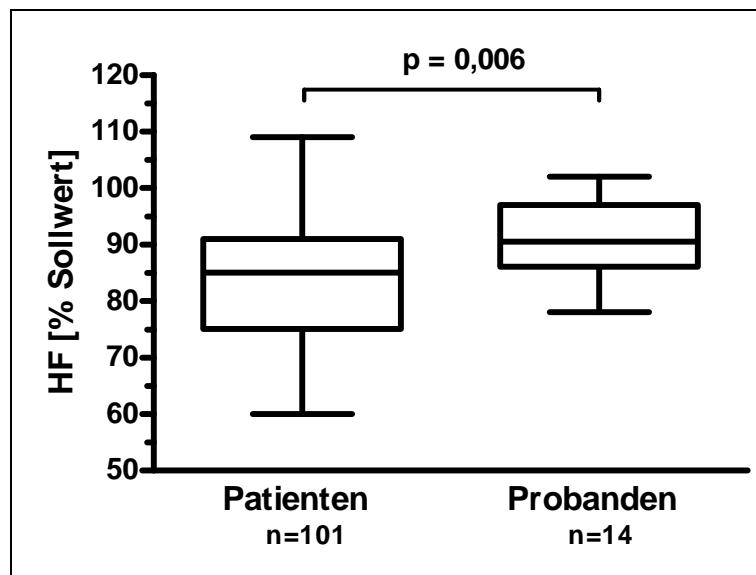


Abbildung 8: Vergleich der maximalen Herzfrequenz als Anteil des berechneten Sollwertes während der Spiroergometrie bei Patienten und Probanden
 HF Herzfrequenz; Die Probanden erreichten einen signifikant höheren Anteil der Sollfrequenz. Dieser Unterschied bestand nicht, wenn Patienten mit regelmäßiger Betablockereinnahme ausgeschlossen wurden. Der Gruppenvergleich erfolgte mittels Mann-Whitney-Test. Dargestellt sind Median, Interquartilbereich, Minimum und Maximum.

Tabelle 7: kardiovaskuläre Parameter der Spiroergometrie bei Patienten und Probanden

	Patienten (n=102)				Probanden (n=14)				p ^a
	n	Median	Min.	Max.	n	Median	Min.	Max.	
Testdauer [sec]	102	541	297	865	14	630	364	783	ns
Leistung max [W]	102	133	75	304	14	233	153	331	<0,001
RRsys _{Ruhe} [mmHg]	102	130	90	166	14	129	97	144	ns
RRsys _{Ende} [mmHg]	102	220	150	288	14	217	195	266	ns
RRsys _{incr} [mmHg]	102	92	42	180	14	98	70	122	ns
HF _{min} [min ⁻¹]	102	65	42	102	14	74	50	84	0,03
HF _{max} [min ⁻¹]	102	134	89	193	14	173	140	194	<0,001
HF _{incr} [min ⁻¹]	102	68	32	109	14	105	87	118	<0,001
HF _{max} [% Soll]	102	84	60	109	14	91	78	102	0,006

	Patienten ohne BB (n=46)				Probanden (n=14)				p ^a
	n	Median	Min.	Max.	n	Median	Min.	Max.	
HF _{min} [min ⁻¹]	46	67	47	102	14	74	50	84	ns
HF _{max} [min ⁻¹]	46	142	103	193	14	173	140	194	<0,001
HF _{incr} [min ⁻¹]	46	71	35	109	14	105	87	118	0,001
HF _{max} [% Soll]	46	89	69	109	14	91	78	102	ns

^a Mann-Whitney-Test; ns: nicht significant; BB: Betablocker

Respiratorische Parameter können Tabelle 8 entnommen werden. Patienten und Probanden erreichten mehr als 100% bzw. mehr als 125% der alters- und geschlechtsspezifischen Sollwerte für VO_{2max} und O₂P_{max}. Die absoluten Werte wiesen signifikante Unterschiede auf. VO_{2max} bezogen auf die fettfreie Körpermasse betrug bei den Patienten 32,9 ml/min/kg, bei den Probanden 50,9 ml/min/kg (p<0,001). Signifikant niedriger in der Patientengruppe war auch O₂P_{max}/LBM (256,8 µl/kg vs. 298,8 µl/kg; p = 0,015; siehe Abbildung 9).

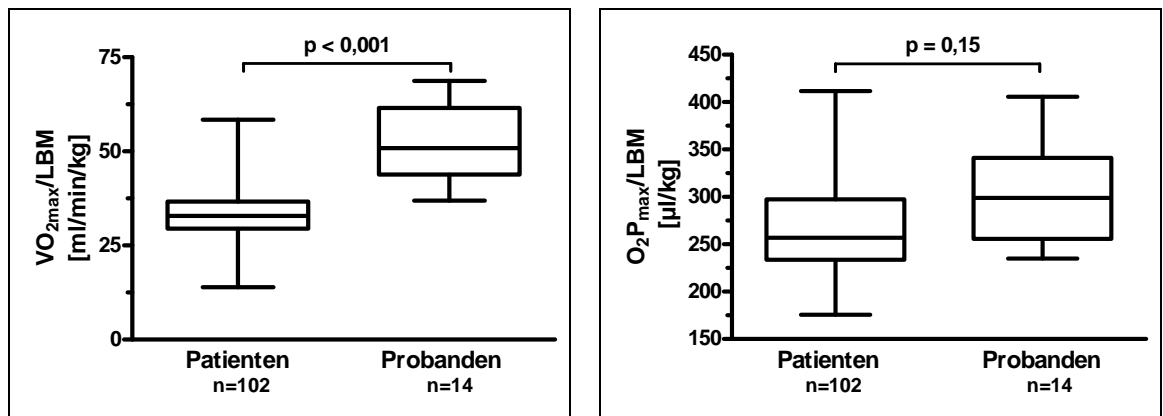


Abbildung 9: maximale Sauerstoffaufnahme und maximaler Sauerstoffpuls korrigiert um die fettfreie Körpermasse während der Spiroergometrie bei Patienten und Probanden

VO_{2max} maximale Sauerstoffaufnahme; O_2P_{max} maximaler Sauerstoffpuls; LBM fettfreie Körpermasse; Der Gruppenvergleich erfolgte mittels Mann-Whitney-Test. Dargestellt sind Median, Interquartilbereich, Minimum und Maximum.

Zu Beginn der Belastung unterschied sich O_2P^* signifikant ($O_2P^*_{Start}$: Patienten 3,36 µl/W/kg vs. Probanden 1,55 µl/W/kg; $p < 0,001$). Am Ende der Belastung bestand dieser Unterschied nicht mehr ($O_2P^*_{Ende}$: Patienten 0,45 µl/W/kg vs. Probanden 0,55 µl/W/kg; $p = ns$).

Tabelle 8: respiratorische Parameter in Ruhe und bei maximaler Belastung bei Patienten und Probanden

	Patienten (n=102)				Probanden (n=14)				
	n	Median	Min.	Max.	n	Median	Min.	Max.	p ^a
Primärdaten									
VE _{min} [l/min]	102	7	3	13	14	8	1	9	ns
VE _{max} [l/min]	102	69	36	150	14	113	69	181	<0,001
VO _{2min} [ml/min]	102	344	175	56	14	399	329	468	<0,001
VO _{2max} [ml/min]	102	2078	1263	4129	14	3203	1984	4710	<0,001
VO _{2AT} [ml/min]	102	1420	799	3248	14	1852	1402	3679	<0,001
O ₂ P _{max} [ml]	102	16	10	29	14	19	11	27	0,008
VCO _{2min} [ml/min]	102	186	70	300	14	209	30	231	ns
VCO _{2max} [ml/min]	102	2227	1276	4641	14	4065	2267	5606	<0,001
Sekundärdaten									
VE _{max} [% vom Soll]	102	54	30	98	14	60	37	105	ns
VO _{2max} /KG [ml/min/kg]	102	25	12	50	14	44	30	59	<0,001
VO _{2AT} /KG [ml/min/kg]	102	17	7	40	14	27	20	47	<0,001
VO _{2max} /LBM [ml/min/kg]	102	33	14	58	14	51	37	69	<0,001
VO _{2AT} /LBM [ml/min/kg]	101	23	14	47	14	31	25	54	<0,001
VO _{2max} [% vom Soll]	102	104	62	159	14	114	72	156	ns
O ₂ P _{max} /LBM [ml/kg]	101	257	176	412	14	299	235	406	0,015
O ₂ P _{max} [% vom Soll]	102	125	73	203	14	129	91	172	ns
RQ _{AT}	102	0,88	0,74	1,03	14	0,96	0,85	1,01	<0,001
RQ _{Ende}	102	1,08	0,82	1,36	14	1,16	1,09	1,28	0,001
ΔVO ₂ /ΔWatt [ml/min/W]	102	13	10	16	14	13	11	15	ns
O ₂ P*kg _{Start} [μl/kg/W]	102	2,60	0,30	5,64	14	1,35	1,03	2,32	<0,001
O ₂ P*kg _{Ende} [μl/kg/W]	102	0,32	-0,93	3,17	14	0,45	0,18	0,91	ns
O ₂ P* _{Start} [μl/kg/W]	102	3,36	0,37	7,95	14	1,55	1,24	3,14	<0,001
O ₂ P* _{Ende} [μl/kg/W]	102	0,45	-1,34	4,07	14	0,55	0,2	1,08	ns

^a Mann-Whitney-Test; ns: nicht signifikant

Der Laktatgehalt stieg in beiden Gruppen während der Belastung. Die Probanden erreichten hierbei auffallend höhere Werte (8,6 mmol/l) als die Patienten (6,0 mmol/l; $p < 0,001$). Passend hierzu fanden sich unter den Probanden signifikant höhere RQ- und niedrigere pH-Wert (RQ_{Ende} : Patienten 1,08 vs. Probanden 1,16; $p = 0,001$; pH_{Ende} : Patienten 7,35 vs. Probanden 7,28; $p < 0,001$). Eine Übersicht über die metabolischen Reaktionen gibt Tabelle 9. Abbildung 10 zeigt den Laktatanstieg eines Ausdauersportlers gegenüber dem eines untrainierten Hypertonikers. Während der Patient sehr früh Laktat bildet, bleibt die Laktatkonzentration des Probanden über einen langen Zeitraum der Belastung sehr niedrig. Am Ende der Belastung kommt es dann zu einem exponentiellen Anstieg. Dementsprechend erreicht er seine anaerobe Schwelle später. Die maximale Laktatkonzentration des Ausdauersportlers ist auffallend höher als die des Patienten.

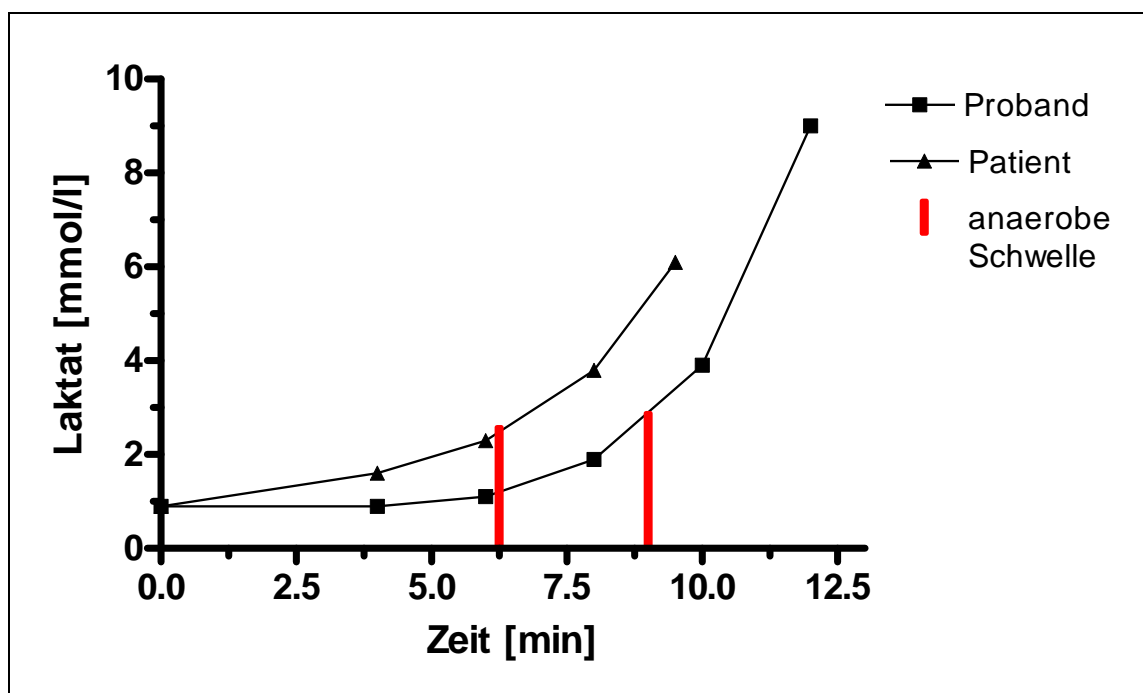


Abbildung 10: Anstieg der Laktatkonzentration unter Belastung bei einem gesunden Ausdauersportler und einem untrainierten Patienten
Die maximal erreichte Leistung des Probanden betrug 331 W, die des Patienten 189 Watt. Während bei dem Patienten schon zu Beginn der Laktatgehalt steigt, bleibt die Laktatkonzentration des Gesunden lange konstant niedrig. Der Sportler erreicht eine deutlich höhere Maximalkonzentration.

Tabelle 9: Säure-Basen-Haushalt in Ruhe und bei maximaler Belastung bei Patienten und Probanden

	Patienten (n=102)				Probanden n=14)				p ^a
	n	Median	Min.	Max.	n	Median	Min.	Max.	
Laktat _{Ruhe} [mmol/l]	102	1,0	0,7	2,1	14	0,9	0,8	1,7	ns
Laktat _{Ende} [mmol/l]	100	6,0	1,6	10,1	14	8,6	5,8	13,3	<0,001
Laktat _{incr} [mmol/l]	100	4,7	0,8	8,8	14	7,7	4,9	12,3	<0,001
Bikarbonat _{Ruhe} [mmol/l]	88	23,9	20,1	30,1	13	25,4	22,4	27,1	0,03
Bikarbonat _{Ende} [mmol/l]	74	19,8	15,2	26,9	6	17,3	14,9	21,8	0,03
Bikarbonat _{incr} [mmol/l]	70	-4,4	-8,2	0,9	6	-7,0	-11,2	2,9	0,019
pH _{Ruhe}	88	7,43	7,38	7,49	13	7,43	7,40	7,46	ns
pH _{Ende}	74	7,35	7,26	7,43	6	7,28	7,26	7,32	<0,001

^a Mann-Whitney-Test; ns: nicht signifikant

3.4 Sauerstoffpulssteigung: Gruppeneinteilung und Analyse

Die Patienten wurden anhand des $O_2P^*_{Ende}$ -Wertes in Tertile eingeteilt (Gruppe 1: -1,34 – 0,21 $\mu\text{l/W/kg}$, Gruppe 2: 0,24 – 0,66 $\mu\text{l/W/kg}$, Gruppe 3: 0,67 – 4,07 $\mu\text{l/W/kg}$). Auf diese Weise sollte untersucht werden, welche Parameter mit dem Verhalten des Schlagvolumens in Zusammenhang stehen. Abbildung 11 stellt exemplarisch das Verhalten des Sauerstoffpulses zweier Patienten dar. Während bei Patient A $O_2P^*_{Ende}$ niedrig ist, ist es bei Patient B hoch.

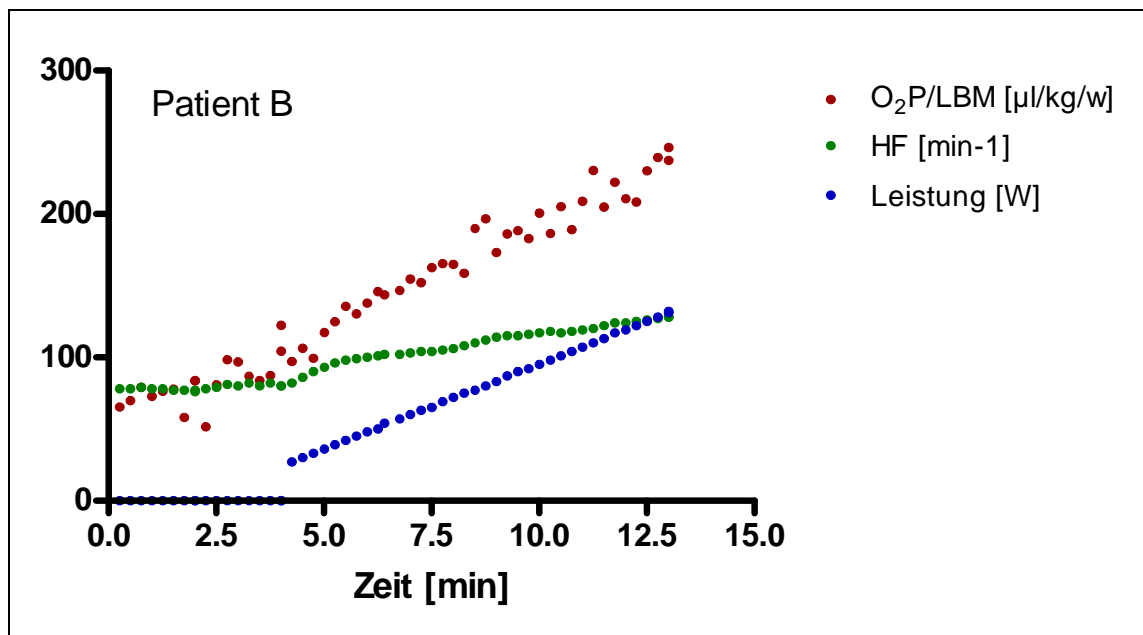
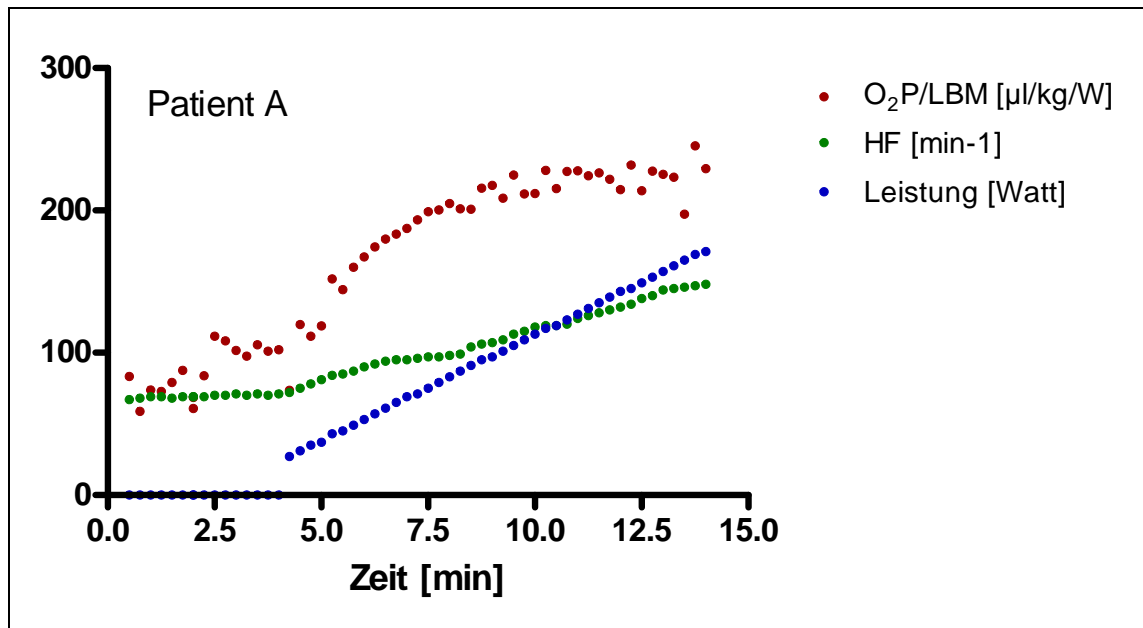


Abbildung 11: Verhalten des Sauerstoffpulses und der Herzfrequenz unter Belastung bei zwei exemplarischen Patienten
 O_2P Sauerstoffpuls; HF Herzfrequenz; LBM fettfreie Körpermasse; Bei Patient A kommt es schon relativ früh zu einem Abflachen der Sauerstoffpulskurve, während bei Patient B der Sauerstoffpuls bis zum Abbruch konstant steigt. Die Kurve der Herzfrequenz verläuft hingegen bei Patient B deutlich flacher.
 Patient A $O_2P^*_{Ende} = 0,21 \mu l/kg/W$, Patient B $O_2P^*_{Ende} = 1,2 \mu l/kg/W$

3.4.1 Basisvariablen

Zwischen den Gruppen bestand ein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Höhe des HbA_{1c} (Gruppe 1: 5,3%, Gruppe 2: 5,5%, Gruppe 3: 5,6%; $p = 0,04$; siehe Abbildung 12).

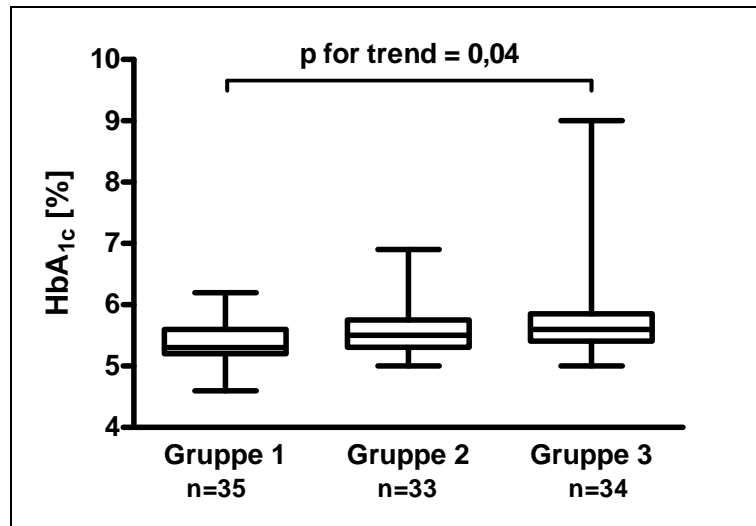


Abbildung 12: HbA_{1c}-Werte im Gruppenvergleich (O₂P*-Tertile)
Der Gruppenvergleich erfolgte mittels Kruskal-Wallis-Test.
Dargestellt sind Median, Interquartilbereich, Minimum und Maximum.

Keine andere Variable unterschied sich signifikant.

Sowohl Alter, Geschlecht als auch Körperfettgehalt waren gleich verteilt. Die Gruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich des Vorhandenseins klinischer Beschwerden wie Nykturie, Ödeme und Angina pectoris. Die Höhe des NT-proBNP unterschied sich nicht. Es bestand in keiner Gruppe eine Häufung kardiovaskulärer Erkrankungen. Die Zeit seit Diagnosestellung Hypertonie unterschied sich nicht signifikant (Gruppe 1: 6 Jahre, Gruppe 2: 2 Jahre, Gruppe 3: 5 Jahre; $p = \text{ns}$). Das Auftreten von Risikofaktoren wie positive Familienanamnese, Rauchen, Mikroalbuminurie und Hypercholesterinämie zeigte keine Schwankungen zwischen den Gruppen. Die Einnahme antihypertensiver Medikamente unterschied sich nicht. In keiner Gruppe konnte die Bevorzugung einer Medikamentenklasse festgestellt werden. Die genauen

Daten des Gruppenvergleichs können den Tabelle 10 und Tabelle 11 entnommen werden.

Tabelle 10: metrische Basisvariablen nach Patientengruppen

Metrische Variablen	Gruppe 1 (n=35)				Gruppe 2 (n=33)				Gruppe 3 (n=34)				
	n	Median	Min.	Max.	n	Median	Min.	Max.	n	Median	Min.	Max.	p ^a
Allgemeine Charakteristika													
Alter [Jahre]	35	61,0	25	75	33	58,0	39	73	34	60,0	27	75	ns
Gewicht [kg]	35	82,0	54	104	33	88,6	64	115	34	82,5	61	133	ns
BMI [kg/m²]	35	26,9	20,1	37,2	33	28,4	21,9	36,9	34	26,6	21,6	37,1	ns
LBM [kg]	35	61,7	39,6	79,1	33	65,6	45,7	85,1	34	60,6	43,3	101,9	ns
Hypertonie [Jahre]	35	6,0	0	35	33	2,0	0	25	34	5,0	0	25	ns
Kreatinin [mg/dl]	35	0,9	0,6	1,2	32	1,0	0,6	1,3	34	0,9	0,6	1,2	ns
NT-proBNP [pg/ml]	35	90,7	5,4	268,1	33	78,8	7,2	421,3	33	50,5	8,5	577,1	ns
Antihypertensiva [Anzahl]	35	2,0	0	4	33	2,0	1	4	34	2,0	0	5	ns
Risikofaktoren													
pack years [Jahre]	34	5,0	0	50	33	0	0	60	33	0	0	120	ns
HbA _{1c} [%]	35	5,3	4,6	6,2	33	5,5	5,0	6,9	34	5,6	5,0	9,0	0,04

^a Kruskal-Wallis-Test; ns: nicht signifikant

Tabelle 11: dichotome Basisvariablen nach Patientengruppen

Dichotome Variablen	Gruppe 1 (n=35)			Gruppe 2 (n=33)			Gruppe 3 (n=34)			p ^b
	n	Anzahl	[%]	n	Anzahl	[%]	n	Anzahl	[%]	
Allgemeine Charakteristika										
weibl. Geschlecht	35	13	37,1	33	12	36,4	34	13	38,2	ns
Risikofaktoren										
Nikotinabusus, aktuell/ehem.	35	19	54,3	33	14	42,4	34	16	47,1	ns
Diabetes mellitus	35	2	5,7	33	1	3,0	34	4	11,8	ns
Mikroalbuminurie	32	15	46,9	27	7	25,9	29	9	31,0	ns
Cholesterin >200 mg/dl	35	20	57,1	33	19	57,6	34	17	50,0	ns
pos. Familienanamnese	35	11	31,4	33	13	39,4	34	6	17,6	ns
Symptome										
Orthopnoe	35	1	2,9	33	1	3,0	34	3	8,8	ns
Ödeme	35	6	17,1	33	2	6,1	34	6	17,6	ns
Nykturie	35	14	40,0	33	12	36,4	34	16	47,1	ns
Angina pectoris	35	5	14,3	33	9	27,3	34	7	20,6	ns
Vorerkrankungen										
KHK	35	4	11,4	33	3	9,1	34	8	23,5	ns
Schlaganfall/TIA	35	2	5,7	33	1	3,0	34	2	5,9	ns
Medikamente										
ACE-Hemmer	35	15	42,9	33	10	30,3	34	15	44,4	ns
ATRB	35	17	48,6	33	16	48,5	34	16	47,1	ns
Betablocker	35	19	54,3	33	16	48,5	34	21	61,8	ns
Ca-Antagonist	35	9	25,7	33	6	18,2	34	6	17,6	ns
Diuretikum	35	18	51,4	33	15	45,5	34	14	41,2	ns
Statin	35	9	25,7	33	9	27,3	34	9	26,5	ns

^b exakter Test nach Fisher; ns: nicht signifikant

3.4.2 Lungenfunktion

Die relative FEV₁ lag zwischen 103% (Gruppe 3) und 109% (Gruppe 1), ohne dabei Signifikanzniveau zu erreichen (siehe Abbildung 13).

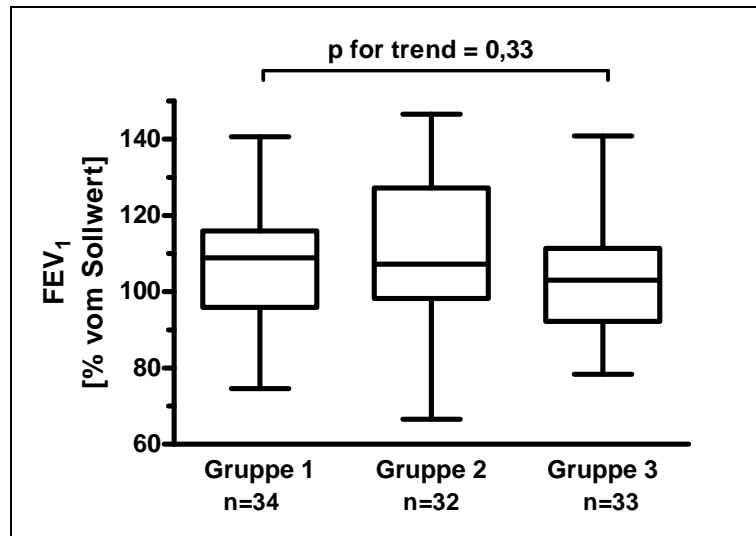


Abbildung 13: Einsekundenkapazität im Gruppenvergleich (O₂P*- Tertile)
Der Gruppenvergleich erfolgte mittels Kruskal-Wallis-Test. Dargestellt sind Median, Interquartilbereich, Minimum und Maximum.

Die Vitalkapazität lag zwischen 4,0 l (Gruppe 3) und 4,6 l (Gruppe 2), die DLCO zwischen 7,9 mmol/min/kPa (Gruppe 3) und 9,1 mmol/min/kPa (Gruppe 2). Keiner dieser Werte erreichte Signifikanz. Weitere Werte sind in Tabelle 12 aufgeführt.

Tabelle 12: Ergebnisse der Lungenfunktion nach Patientengruppen

	Gruppe 1 (n=35)				Gruppe 2 (n=33)				Gruppe 3 (n=34)				
	n	Median	Min.	Max.	n	Median	Min.	Max.	n	Median	Min.	Max.	p ^a
IVC [l]	34	4,3	2,8	6,4	32	4,6	2,5	6,3	33	4,0	2,9	6,5	ns
IVC [% vom Soll]	34	109	85	138	32	109	88	143	33	105	82	142	ns
FEV ₁ [l]	34	3,3	1,8	4,9	32	3,4	1,8	5,4	33	3,0	2,2	5,3	ns
FEV ₁ [% vom Soll]	34	109	75	141	32	107	67	147	33	103	78	141	ns
DLCO [mmol/min/kPa]	34	9,0	5,2	14,8	32	9,1	4,4	13,8	33	7,9	4,3	15,0	ns
DLCO [% vom Soll]	34	100	64	139	32	100	57	139	33	92	53	122	ns

^a Kruskal-Wallis-Test; ns: nicht signifikant

3.4.3 Echokardiographie

Die Ergebnisse der Echokardiographie sind in Tabelle 13 aufgeführt. Wie in Abbildung 14 zu sehen, lag die EF zwischen 64% (Gruppen 1 und 2) und 66% (Gruppe 3; $p = \text{ns}$).

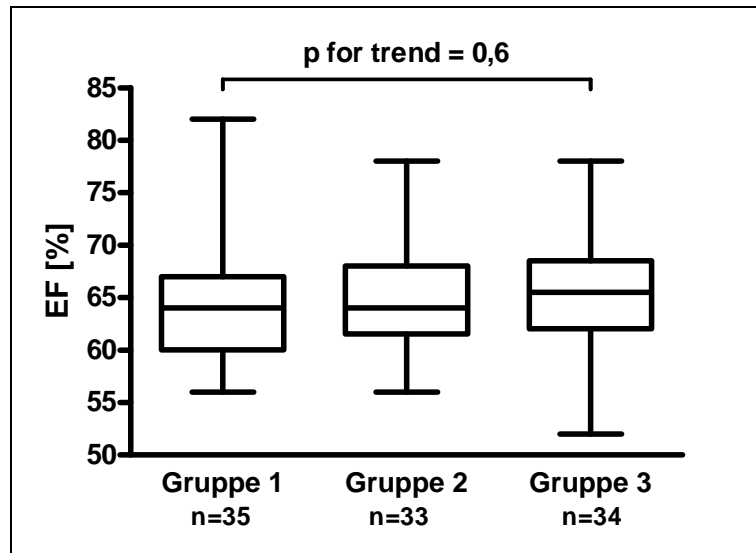


Abbildung 14: echokardiographisch ermittelte linksventrikuläre Ejektionsfraktion im Gruppenvergleich (O_2P^* -Tertile)
Bestimmt wurde die biplane Ejektionsfraktion (EF) nach Simpson. Der Gruppenvergleich erfolgte mittels Kruskal-Wallis-Test. Dargestellt sind Median, Interquartilbereich, Minimum und Maximum.

Es bestand ein erhöhter linksventrikulärer Masseindex zwischen 118 g/m² (Gruppe 2) und 121 g/m² (Gruppe 3) ohne signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Die Verteilung der Werte kann Abbildung 15 entnommen werden.

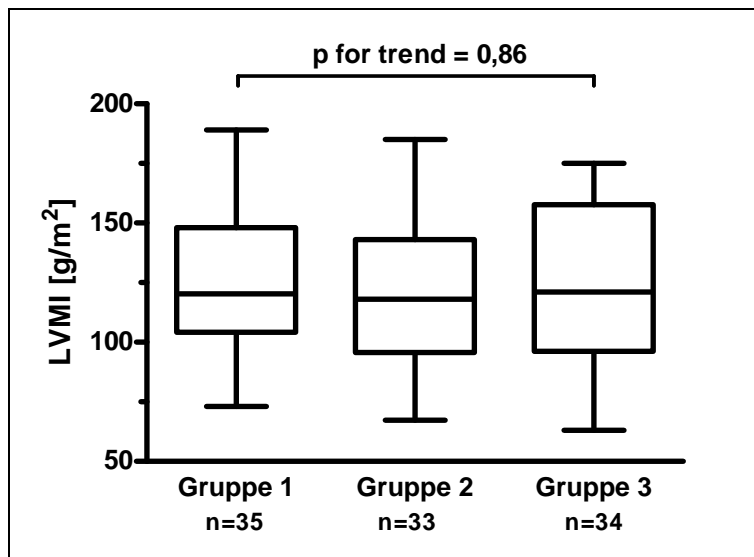


Abbildung 15: linksventrikulärer Masseindex im Gruppenvergleich (O_2P^* -Tertile)
Der Gruppenvergleich erfolgte mittels Kruskal-Wallis-Test. Dargestellt sind Median, Interquartilbereich, Minimum und Maximum.

Das interventrikuläre Septum variierte zwischen 14 mm (Gruppen 1,2) und 14,5 mm (Gruppe 3), die posteriore Wand zwischen 12,5 mm (Gruppe 3) und 13,7 mm (Gruppe 1). Auch diese Unterschiede waren nicht signifikant.

Der Quotient E/A variierte zwischen 0,8 (Gruppe 2) und 1,0 (Gruppe 1) ohne Signifikanzniveau zu erreichen. Die im Gewebedoppler gemessenen Geschwindigkeiten e' und a' unterschieden sich nicht zwischen den Gruppen. Der Quotient aus E/e' war in Gruppe 1 höher als in den anderen Gruppen ohne Signifikanzniveau zu erreichen (Gruppe 1: 10,9; Gruppe 2: 8,8; Gruppe 3: 9,4; $p = ns$; siehe Abbildung 16).

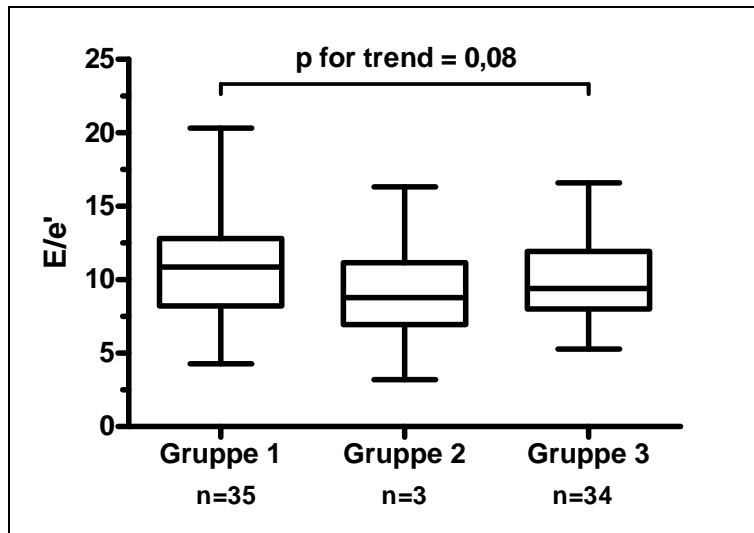


Abbildung 16: Verhältnis der Geschwindigkeiten von frühem transmitralen Bluteinstrom zur frühdiastolischen Myokardbewegung (E/e') im Gruppenvergleich (O_2P^* -Tertile) Der Gruppenvergleich erfolgte mittels Kruskal-Wallis-Test. Dargestellt sind Median, Interquartilbereich, Minimum und Maximum.

Bei über der Hälfte der Patienten in Gruppe 1 (54,3%) wurde eine diastolische Dysfunktion Grad 2 diagnostiziert, während dies in den anderen Gruppen nur bei rund einem Drittel (36,4% bzw. 32,4%) der Fall war ($p = ns$). Eine drittgradige Dysfunktion wurde bei keinem Patienten festgestellt.

Tabelle 13: Ergebnisse der Echokardiographie nach Patientengruppen

	Gruppe 1 (n=35)				Gruppe 2 (n=33)				Gruppe 3 (n=34)				
Metrische / Ordinale Variablen	n	Median	Min.	Max.	n	Median	Min.	Max.	n	Median	Min.	Max.	p^a
EF [%]	35	64	56	82	33	64	56	78	34	66	52	78	ns
LVEDD [mm]	34	30,0	17,0	44,6	33	30,6	18,7	57,0	34	28,5	17,0	44,0	ns
LVEDD [mm]	35	43,7	20,3	55,4	33	43,0	24,0	56,0	34	45,0	27,0	58,0	ns
IVS [mm]	35	14,0	10,0	18,0	33	14,0	10,7	19,0	34	14,5	8,6	20,0	ns
LVPW [mm]	35	13,7	9,5	18	33	13,0	9,8	20,4	34	12,5	9,7	17,0	ns
LVM [g]	35	247	142	392	33	242	141	425	34	232	125	367	ns
LVMl [g/m ²]	35	120	73	189	33	118	67	185	34	121	63	175	ns
linkes Atrium [cm ²]	35	18	11	26	33	18	11	26	34	18	8	34	ns
E [m/s]	35	0,69	0,45	1,06	33	0,61	0,42	1,02	34	0,66	0,45	1,25	ns
A [m/s]	35	0,7	0,42	1,27	33	0,74	0,31	1,24	33	0,72	0,4	1,11	ns
E/A	35	1,04	0,59	1,76	33	0,81	0,47	1,8	33	0,85	0,48	1,56	ns
E/A _{Valsalva}	34	0,79	0,44	1,64	32	0,81	0,29	2,45	33	0,84	0,48	1,76	ns
ΔE/A	34	0,27	-0,57	0,93	32	0,07	-1,15	0,82	33	0,11	-0,72	0,68	ns
DT [ms]	35	194	94	432	32	198	85	330	33	195	131	329	ns
IVRT [ms]	35	97	70	175	33	93	52	260	34	95	40	163	ns
e' [m/s]	35	0,06	0,03	0,14	33	0,07	0,04	0,21	34	0,06	0,04	0,16	ns
a' [m/s]	35	0,09	0,04	0,15	33	0,09	0,04	0,14	33	0,1	0,06	0,15	ns
E/e'	35	10,9	4,3	20,3	33	8,8	3,2	16,3	34	9,4	5,3	16,6	ns
diastolische Funktion [Klasse]	35	2	0	2	33	1	0	2	34	1	0	2	ns
Dichotome Variablen	n	Anzahl	[%]		n	Anzahl	[%]		n	Anzahl	[%]		p^b
diastolische Funktion [Anzahl (%)]	35	11/5/19	31/14/54		33	12/9/12	36/27/36		34	15/8/11	44/24/32		ns

^a Kruskal-Wallis-Test; ^b exakter Test nach Fisher; ns: nicht signifikant

3.4.4 Spiroergometrie

Obwohl die Rampenprotokolle individuell ausgewählt wurden, war die Belastungsdauer in Gruppe 3 tendenziell kürzer als in den anderen Gruppen (Gruppe 1: 534 sec, Gruppe 2: 579 sec, Gruppe 3: 526 sec; $p = \text{ns}$). Die maximal erbrachte Leistung zeigte ähnliche Unterschiede, die auch hier nicht signifikant waren (Gruppe 1: 122 W, Gruppe 2: 142 W, Gruppe 3: 120 W; $p = \text{ns}$). Während HF_{max} und $\text{HF}_{\% \text{ Soll}}$ keine Schwankungen zwischen den Gruppen zeigten, war HF_{min} in Gruppe 1 signifikant geringer und HF_{incr} signifikant höher als in den anderen Gruppen (HF_{incr} Gruppe 1: 76 min^{-1} , Gruppe 2: 68 min^{-1} , Gruppe 3: 61 min^{-1} ; $p = 0,011$). Weitere Werte können Tabelle 14 entnommen werden.

Tabelle 14: kardiovaskuläre Parameter der Spiroergometrie nach Patientengruppen

	Gruppe 1 (n=35)				Gruppe 2 (n=33)				Gruppe 3 (n=34)				
	n	Median	Min.	Max.	n	Median	Min.	Max.	n	Median	Min.	Max.	p ^a
Testdauer [sec]	35	534	350	865	33	579	411	766	34	526	297	747	ns
Leistung max [W]	35	122	76	304	33	142	85	247	34	120	75	259	ns
RRsys _{Ruhe} [mmHg]	35	130	101	166	33	130	90	152	34	129	95	159	ns
RRsys _{Ende} [mmHg]	35	230	180	288	33	217	150	269	34	215	150	276	ns
RRsys _{incr} [mmHg]	35	94	42	180	33	89	47	124	34	92	43	141	ns
HF _{min} [min ⁻¹]	35	61	46	102	33	67	42	93	34	67	48	95	0,012
HF _{max} [min ⁻¹]	35	138	106	187	33	136	92	177	34	128	89	193	ns
HF _{incr} [min ⁻¹]	35	76	57	109	33	68	36	99	34	61	32	98	0,011
HF _{max} [% Soll]	35	86	64	109	33	84	60	102	34	79	60	109	ns

^a Kruskal-Wallis-Test; ns: nicht signifikant

Die respiratorischen Variablen werden in Tabelle 15 aufgeführt. In allen Gruppen erreichten die Patienten mindestens die errechneten Sollwerte für die maximale Sauerstoffaufnahme und den maximalen Sauerstoffpuls. Es bestanden keine Unterschiede bezüglich der dazugehörigen Absolutwerte. Wie aus den Abbildung 17 und Abbildung 18 ersichtlich wird, variierte VO_{2max}/LBM gering zwischen 32 ml/min/kg (Gruppe 3) und 34 ml/min/kg (Gruppe 2), O_2P_{max}/LBM zwischen 254 μ l/kg (Gruppe 1) und 272 μ l/kg (Gruppe 2).

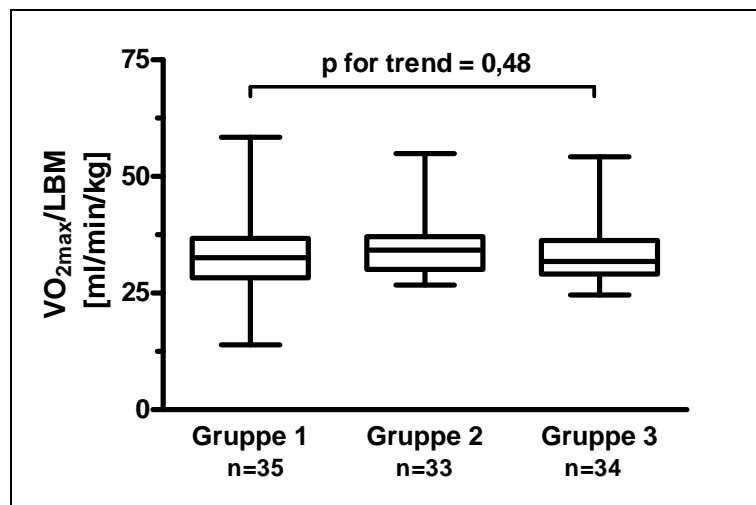


Abbildung 17: maximale Sauerstoffaufnahme pro fettfreie Körpermasse im Gruppenvergleich (O_2P^* -Tertile)
 VO_{2max} maximale Sauerstoffaufnahme, LBM fettfreie Körpermasse; Der Gruppenvergleich erfolgte mittels Kruskal-Wallis-Test. Dargestellt sind Median, Interquartilbereich, Minimum und Maximum.

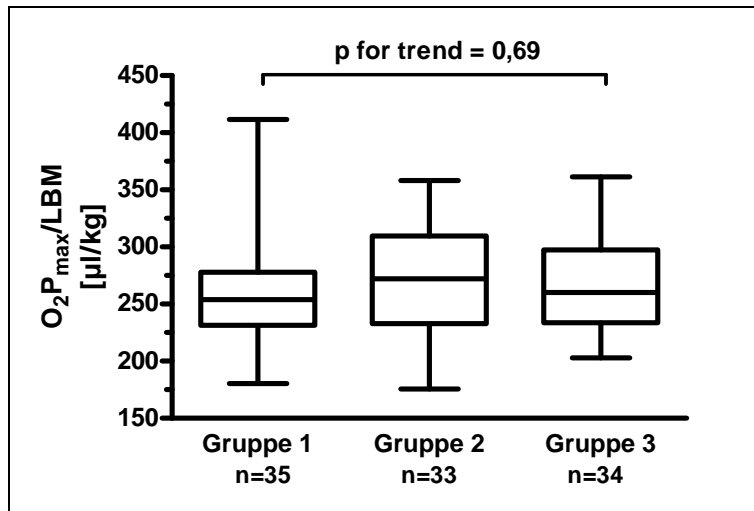


Abbildung 18: maximaler Sauerstoffpuls pro fettfreie Körpermasse im Gruppenvergleich (O_2P^* -Tertile)
 O_2P_{max} maximaler Sauerstoffpuls; LBM fettfreie Körpermasse; Der Gruppenvergleich erfolgte mittels Kruskal-Wallis-Test. Dargestellt sind Median, Interquartilbereich, Minimum und Maximum.

$O_2P^*_{Start}$ variierte nur zwischen 3,1 µl/W/kg (Gruppe 2) und 3,8 µl/W/kg (Gruppe 3) ($p = ns$). Da die Gruppeneinteilung entsprechend $O_2P^*_{Ende}$ vorgenommen wurde, unterschieden sich hierin die Gruppen signifikant (siehe Abbildung 19).

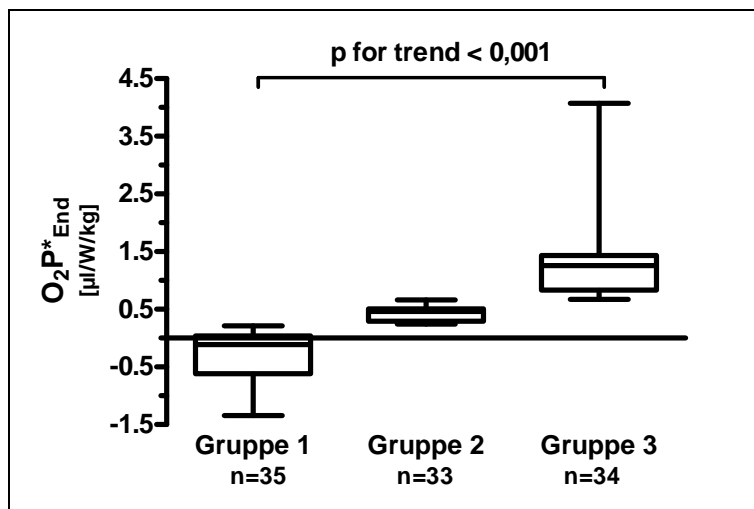


Abbildung 19: Steigung des Sauerstoffpulses bei maximaler Belastung ($O_2P^*_{Ende}$) im Gruppenvergleich (O_2P^* -Tertile)
 Der Gruppenvergleich erfolgte mittels Kruskal-Wallis-Test. Dargestellt sind Median, Interquartilbereich, Minimum und Maximum.

Tabelle 15: respiratorische Parameter der Spiroergometrie nach Patientengruppen

	Gruppe 1 (n=35)				Gruppe 2 (n=33)				Gruppe 3 n=34				
	n	Median	Min.	Max.	n	Median	Min.	Max.	n	Median	Min.	Max.	p ^a
Primärdaten													
VE _{min}	35	7	4	11	33	8	3	13	34	6	3	12	0,045
VE _{max}	35	70	47	111	33	69	48	109	34	66	36	150	ns
VO _{2min} [ml/min]	35	346	175	460	33	348	236	479	34	340	195	560	ns
VO _{2max} [ml/min]	35	1958	1294	4072	33	2243	1450	3644	34	2023	1263	4129	ns
VO _{2AT} [ml/min]	35	1407	851	3248	33	1546	899	2666	34	1362	799	2448	ns
O ₂ P _{max} [ml]	35	16	10	29	33	17	11	24	34	16	10	24	ns
VCO _{2min} [ml/min]	35	191	95	285	33	203	76	300	34	154	70	274	0,007
VCO _{2max} [ml/min]	35	2201	1372	4319	33	2367	1540	4188	34	2050	1276	4641	ns
Sekundärdaten													
VE _{max} [% vom Soll]	35	56	32	82	33	52	35	98	34	53	30	82	ns
VO _{2max} /KG [ml/min/kg]	35	25	12	50	33	26	19	45	34	24	15	47	ns
VO _{2AT} /KG [ml/min/kg]	35	18	7	40	33	17	13	33	34	16	10	34	ns
VO _{2max} /LBM [ml/min/kg]	34	33	14	58	33	34	27	55	34	32	25	54	ns
VO _{2AT} /LBM [ml/min/kg]	35	23	15	47	33	23	17	41	34	22	14	39	ns
VO _{2max} [% vom Soll]	35	99	62	156	33	104	76	159	34	105	83	128	ns
O ₂ P _{max} /LBM [ml/kg]	34	254	180	412	33	272	176	358	34	260	203	361	ns
O ₂ P _{max} [% vom Soll]	35	124	73	177	33	125	74	181	34	127	95	203	ns
RQ _{AT}	35	0,9	0,78	1,03	33	0,91	0,76	1,03	34	0,87	0,74	1,0	ns
RQ _{Ende}	35	1,13	0,91	1,36	33	1,09	0,86	1,23	34	1,03	0,82	1,32	<0,001
ΔVO ₂ /ΔW [ml/min/W]	35	13	10	16	33	13	11	16	34	14	12	16	0,024
O ₂ P*kg _{Start} [μl/kg/W]	35	2,65	0,30	4,45	33	2,06	0,78	4,57	34	2,65	1,06	5,64	ns
O ₂ P*kg _{Ende} [μl/kg/W]	35	-0,09	-0,93	0,17	33	0,33	0,18	0,51	34	0,92	0,51	3,17	<0,001
O ₂ P* _{Start} [μl/kg/W]	35	3,48	0,37	6,01	33	3,09	1,0	6,4	34	3,78	1,22	7,95	ns
O ₂ P* _{Ende} [μl/kg/W]	35	-0,11	-1,34	0,21	33	0,46	0,24	0,66	34	1,26	0,67	4,07	<0,001

^a Kruskal-Wallis-Test; ns: nicht signifikant

Bei Belastungsende wurde bei den Patienten mit niedriger Sauerstoffpulssteigung ein höherer Laktatwert gemessen als bei den anderen Patienten (Gruppe 1: 6,8 mmol/l, Gruppe 2: 5,5 mmol/l, Gruppe 3: 5,2 mmol/l; $p = 0,03$; siehe Abbildung 20). RQ_{Ende} erreichte in Gruppe 1 1,13 und lag damit signifikant höher als in den Gruppen 2 (1,09) und 3 (1,03; $p < 0,001$).

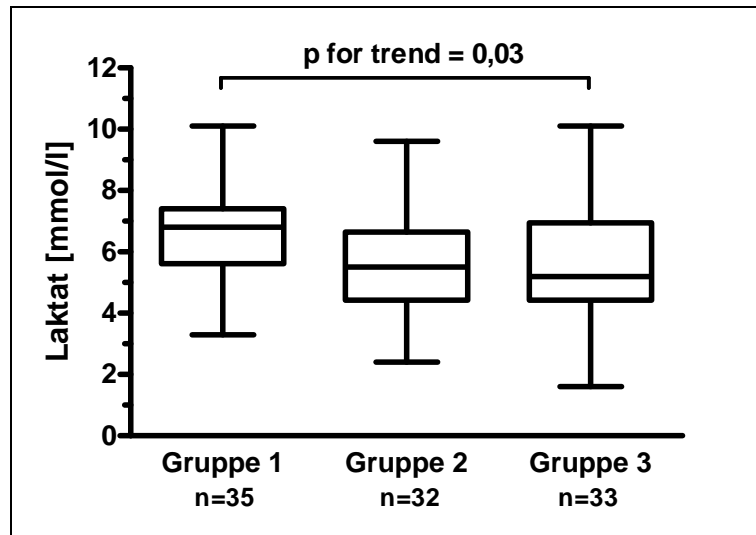


Abbildung 20: Laktatkonzentration bei Belastungsende im Gruppenvergleich (O_2P^* -Tertile)
Der Gruppenvergleich erfolgte mittels Kruskal-Wallis-Test. Dargestellt sind Median, Interquartilbereich, Minimum und Maximum.

Tabelle 16: Säure-Base-Haushalt in Ruhe und bei maximaler Belastung nach Patientengruppen

	Gruppe 1 (n=35)				Gruppe 2 (n=33)				Gruppe 3 (n=34)				
	n	Median	Min.	Max.	n	Median	Min.	Max.	n	Median	Min.	Max.	p ^a
Laktat _{Ruhe} [mmol/l]	35	1,0	0,7	1,9	33	1,0	0,8	2,1	34	1,0	0,8	1,9	ns
Laktat _{Ende} [mmol/l]	35	6,8	3,3	10,1	32	5,5	2,4	9,6	33	5,2	1,6	10,1	0,031
Laktat _{incr} [mmol/l]	35	5,6	2,1	8,8	32	4,5	1,5	7,7	33	4,3	0,8	8,7	0,047
Bikarbonat _{Ruhe} [mmol/l]	29	22,2	22,1	30,1	28	23,5	20,1	27,1	31	24,1	21,3	26,4	ns
Bikarbonat _{Ende} [mmol/l]	27	19,2	15,3	26,9	22	19,2	15,6	22,5	25	21	15,2	24,5	ns
Bikarbonat _{incr} [mmol/l]	26	-5,2	-8,2	-2,7	21	-4,5	-6,6	-2,4	23	-3,6	-8,2	-0,9	0,021
pH _{Ruhe}	29	7,43	7,39	7,46	28	7,43	7,38	7,48	31	7,43	7,4	7,49	ns
pH _{Ende}	27	7,36	7,29	7,41	22	7,35	7,26	7,39	25	7,36	7,29	7,43	ns

^a Kruskal-Wallis-Test; ns: nicht signifikant

Wie bereits erwähnt, bestand bezüglich $O_2P^*_{\text{Ende}}$ kein Unterschied zwischen Probanden und der Gesamtheit an Patienten. Auffällig ist jedoch, dass der Wert in der Kontrollgruppe zwischen 0,2 und 1,08 $\mu\text{l/W/kg}$ lag und damit wesentlich niedriger als in der Patientengruppe mit den höchsten Werten. Bei letzteren wurde in den letzten Minuten der Belastung eine Steigung von bis zu 4,07 $\mu\text{l/W/kg}$ gemessen.

3.4.5 Subanalyse: Patienten ohne diastolische Dysfunktion

In einer Subanalyse wurden nur die Patienten den $O_2P^*_{\text{Ende}}$ -Tertilen zugeordnet, bei denen in der Echokardiographie eine normale diastolische Funktion festgestellt worden war. Die ermittelten Daten können Tabelle 17 entnommen werden. Es zeigten sich ähnliche Ergebnisse, wie in der Analyse der gesamten Studienpopulation. RQ_{Ende} war in der Gruppe mit dem niedrigsten $O_2P^*_{\text{Ende}}$ signifikant höher als in den anderen beiden Gruppen (Gruppe 1: 1,13; Gruppe 2: 1,08; Gruppe 3: 1,07; $p = 0,04$). HF_{incr} war in Gruppe 1 (85 min^{-1}) signifikant höher als in den anderen Gruppen (Gruppe 2: 71 min^{-1} , Gruppe 3: 58 min^{-1} ; $p = 0,05$). Die maximal erreichte Laktatkonzentration erreichte kein Signifikanzniveau. Tendenziell stieg das Laktat jedoch wie in der Hauptanalyse in Gruppe 1 am stärksten. Kein Unterschied bestand bezüglich der Testzeiten. Die Laktatkonzentrationen bei Belastungsende in den einzelnen Gruppen sind in Abbildung 21 dargestellt.

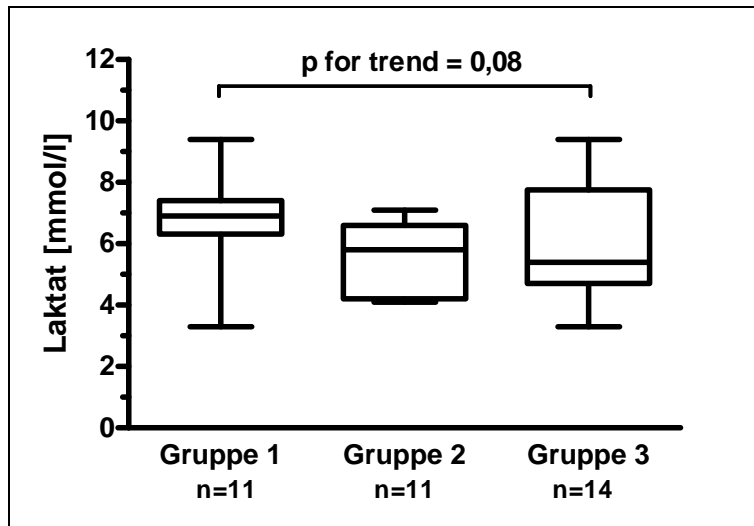


Abbildung 21: Laktat bei Belastungsende bei Patienten mit echokardiographisch normaler diastolischer Funktion, Subanalyse
Der Gruppenvergleich erfolgte mittels Kruskal-Wallis-Test. Dargestellt sind Median, Interquartilbereich, Minimum und Maximum.

Tabelle 17: Ergebnisse der Spiroergometrie bei Patienten mit normaler diastolischer Funktion (Subanalyse)

	Gruppe 1 (n=11)				Gruppe 2 (n=12)				Gruppe 3 (n=15)				
Metrische/Ordinale Variablen	n	Median	Min.	Max.	n	Median	Min.	Max.	n	Median	Min.	Max.	p ^a
Testdauer [sec]	11	525	350	810	12	556	450	766	15	526	405	696	ns
Leistung max [W]	11	155	76	304	12	147	99	247	15	134	85	259	ns
HF _{min} [min ⁻¹]	11	60	50	102	12	75	42	93	15	65	50	93	ns
HF _{max} [min ⁻¹]	11	142	110	187	12	142	109	177	15	119	107	179	ns
HF _{incr} [min ⁻¹]	11	85	57	95	12	71	42	97	15	58	35	93	0,048
VO _{2max} /LBM [ml/min/kg]	11	34	24	58	12	35	28	48	15	35	26	53	ns
VO _{2max} [% vom Soll]	10	99	62	136	12	99	76	148	15	97	83	128	ns
O ₂ P _{max} /LBM [ml/kg]	11	249	180	412	12	275	176	335	15	282	221	334	ns
O ₂ P _{max} [% vom Soll]	10	117	73	177	12	124	74	154	15	133	98	157	ns
RQ _{Ende}	11	1,13	1,06	1,36	12	1,08	0,99	1,23	15	1,07	0,93	1,32	0,041
O ₂ P*kg _{Start} [μl/kg/W]	11	2,19	1,31	3,03	12	1,97	1,34	3,54	15	2,54	1,06	3,64	ns
O ₂ P*kg _{Ende} [μl/kg/W]	11	-0,17	-0,86	0,12	12	0,35	0,19	0,51	15	0,95	0,51	3,17	<0,001
O ₂ P* _{Start} [μl/kg/W]	11	2,66	1,71	4,74	12	2,67	1,83	5,29	15	3,43	1,22	4,74	ns
O ₂ P* _{Ende} [μl/kg/W]	11	-0,21	-1,34	0,16	12	0,47	0,25	0,66	15	1,27	0,67	4,07	<0,001
Laktat _{Ende} [mmol/l]	11	6,9	3,3	9,4	11	5,8	4,1	7,1	14	5,4	3,3	9,4	ns
Laktat _{incr} [mmol/l]	11	5,7	2,1	8,6	11	5,0	2,9	6,2	14	4,2	2,3	8,5	ns

^a Kruskal-Wallis-Test; ^b exakter Test nach Fisher; ns: nicht signifikant

3.5 Bivariate Korrelationen mit der Steigung des Sauerstoffpulses

3.5.1 Basisvariablen

In Tabelle 18 sind die Korrelationskoeffizienten ausgewählter Basisvariablen aufgelistet.

Die initiale Sauerstoffpulssteigung korrelierte positiv mit dem Alter, dem weiblichen Geschlecht und der Einnahme von Betablockern oder ACE-Hemmern. Wie man Abbildung 22 entnehmen kann, bestand eine negative Korrelation zwischen der fettfreien Körpermasse und $O_2P^*_{\text{Start}}$.

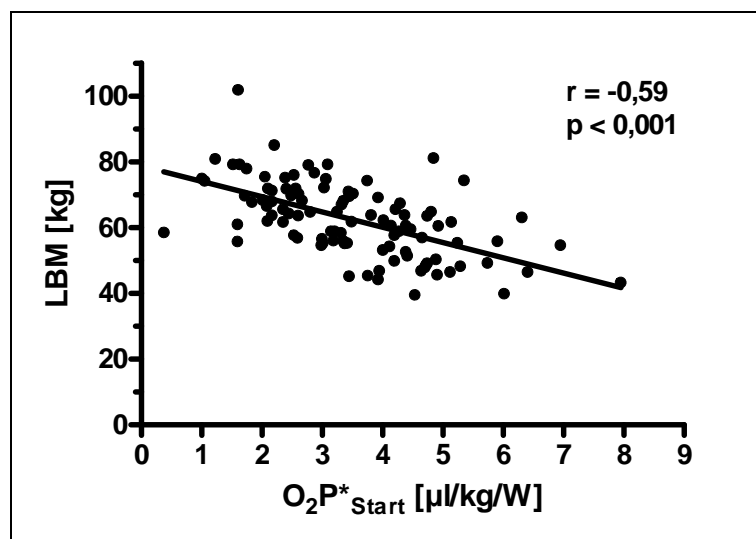


Abbildung 22: Korrelation der Steigung des Sauerstoffpulses zu Beginn der Belastung mit der fettfreien Körpermasse
Statistik: Spearman-Korrelationskoeffizient

Eine geringere Steigung zu Beginn der Belastung hatten Patienten mit einer höheren Kreatininkonzentration. Keiner der genannten Parameter korrelierte mit $O_2P^*_{\text{Ende}}$. Es fand sich eine negative Korrelation des HDL und eine positive des HbA_{1c} mit $O_2P^*_{\text{Ende}}$.

Die Zeit seit Diagnosestellung, ein Diabetes mellitus, eine koronare Herzerkrankung die Höhe des NT-proBNP und eine Hypercholesterinämie

korrelierten zu keinem Zeitpunkt mit O₂P*. Ebenso zeigte sich kein Einfluss durch Nikotinabusus, BMI oder die Einnahme von Statinen, Calcium-Antagonisten und Angiotensin-Rezeptorblockern.

Tabelle 18: bivariate Korrelation der Basisvariablen mit O₂P*

		<i>r (Start)</i> ¹	<i>r (Ende)</i> ¹
metrische Variablen			
Alter	102	0,31**	0,03
BMI	102	-0,02	-0,04
LBM	102	-0,59**	-0,06
Zeit seit Diagnosestellung HTN	102	0,07	-0,15
Kreatinin	101	-0,29**	0,002
NT-proBNP	101	0,19	-0,13
pack years	100	0,03	-0,12
HbA _{1c}	102	0,1	0,22*
LDL	100	0,09	0,02
HDL	102	0,11	-0,26**
Anzahl eingenommener Antihypertensiva	102	0,13	-0,08
		<i>p (Start)</i> ²	<i>p (Ende)</i> ²
dichotome Variablen			
Geschlecht (weiblich)	102	< 0,001	0,71
Raucheranamnese	102	0,52	0,4
Diabetes mellitus	102	0,82	0,44
Cholesterin >200 mg/dl	102	0,19	0,57
KHK	102	0,25	0,17
ACE-Hemmer	102	0,04	0,96
ATRB	102	0,12	0,71
Ca-Antagonist	102	0,42	0,55
Betablocker	102	0,01	0,38
Diuretikum	102	0,63	0,29
Statin	102	0,37	0,96

¹ Spearman-Korrelationskoeffizient; ² Mann-Whitney-Test

* Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant. ** Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant.

3.5.2 Lungenfunktion

Die Korrelationen zwischen den Parametern der Lungenfunktion und der Steigung des Sauerstoffpulses zu den unterschiedlichen Zeiten sind in Tabelle 19 aufgeführt. Die Absolutwerte für FEV₁, VC und DLCO sowie die relative DLCO korrelierten negativ mit der initialen Sauerstoffpulssteigung.

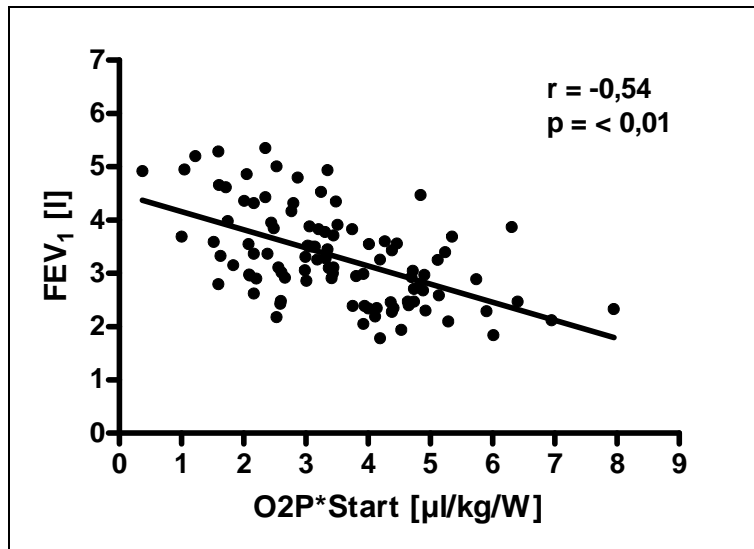


Abbildung 23: Korrelation der Steigung des Sauerstoffpulses zu Beginn der Belastung mit der Einsekundenkapazität (FEV1)
Statistik: Spearman-Korrelationskoeffizient

Eine Korrelation mit O₂P*_{Ende} konnte für die relative DLCO nachgewiesen werden und wird in Abbildung 24 dargestellt.

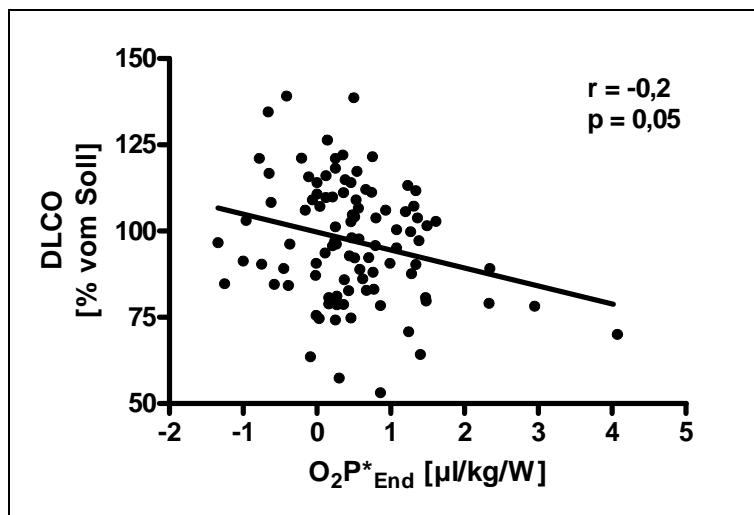


Abbildung 24: Korrelation der Steigung des Sauerstoffpulses bei maximaler Belastung mit der Diffusionskapazität
Statistik: Spearman-Korrelationskoeffizient

Tabelle 19: bivariate Korrelation der Lungenfunktion mit O_2P^*

	<i>n</i>	<i>r</i> (Start) ¹	<i>r</i> (Ende) ¹
FEV ₁ abs.	99	-0,54**	-0,11
FEV ₁ rel.	99	0,09	-0,11
IVC abs.	99	-0,6**	-0,1
IVC rel.	99	0,17	-0,11
DLCO abs.	99	-0,59**	-0,14
DLCO rel.	99	-0,24*	-0,2*

¹ Spearman-Korrelationskoeffizient

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$

3.5.3 Echokardiographie

Eine geringe LVM, ein kleiner LVEDD, ein kleines e' und ein hohes E/e' (siehe Abbildung 25) korrelierten positiv mit einem hohen O_2P^* _{Start}.

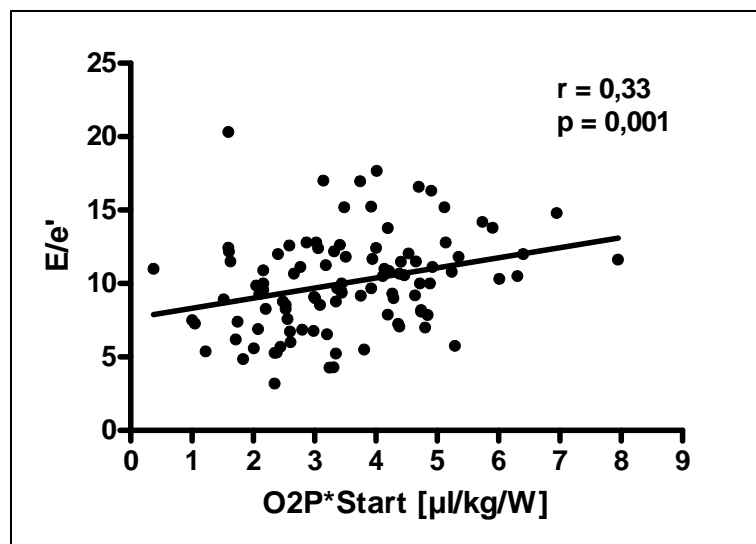


Abbildung 25: Korrelation der Steigung des Sauerstoffpulses zu Beginn der Belastung mit E/e'
Statistik: Spearman-Korrelationskoeffizient

Außerdem bestand eine positive Beziehung zwischen der echokardiographisch ermittelten diastolischen Funktion und der initialen Sauerstoffpulssteigung, d.h. eine höhergradige diastolische Dysfunktion korrelierte mit einem höheren O_2P^* _{Start}. Keine dieser Variablen korrelierte mit O_2P^* _{Ende}.

Zu keinem Zeitpunkt bestand eine Korrelation mit dem LVMI, der LVPW, dem IVS und dem Verhältnis E/A. Weitere Korrelationskoeffizienten sind in Tabelle 20 aufgelistet.

Tabelle 20: bivariate Korrelation der Echokardiographie mit O_2P^*

	<i>n</i>	<i>r (Start)</i> ¹	<i>r (Ende)</i> ¹
metrische Variablen			
LVEDD	102	-0,24*	-0,04
IVS	102	0,01	0,15
LVPW	102	-0,11	-0,15
linkes Atrium	102	0,02	-0,01
LVM	102	-0,27**	-0,04
LVMI	102	-0,06	-0,01
e'	102	-0,25**	-0,01
a'	101	-0,09	0,00
E	102	0,09	-0,14
A	101	0,18	0,02
IVRT	102	-0,02	-0,01
DT	100	-0,04	0,07
E/A	101	-0,1	-0,11
E/e'	102	0,33**	-0,11
diastolische Funktion	102	0,23*	-0,17
		<i>p (Start)</i> ²	<i>p (Ende)</i> ²
dichotome Variablen			
diastolische Dysfunktion Grad 2	102	0,04	0,08

¹ Spearman-Korrelationskoeffizient; ² Mann-Whitney-Test

* Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant. ** Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant.

3.5.4 Spiroergometrie

Eine negative Korrelation bestand zwischen $O_2P^*_{\text{Start}}$ und HF_{min} , HF_{max} , HF_{incr} , der maximalen Leistung und der Belastungsdauer. Eine starke initiale Steigung des Sauerstoffpulses korrelierte eng mit einem niedrigen $VO_{2\text{max}}$. Die Korrelation wurde für $VO_{2\text{max}}/\text{LBM}$ schwächer.

Korrelationen mit $O_2P^*_{\text{Ende}}$ bestanden für HF_{min} , HF_{incr} , RR_{sysEnde} und RQ_{Ende} (siehe Abbildung 26).

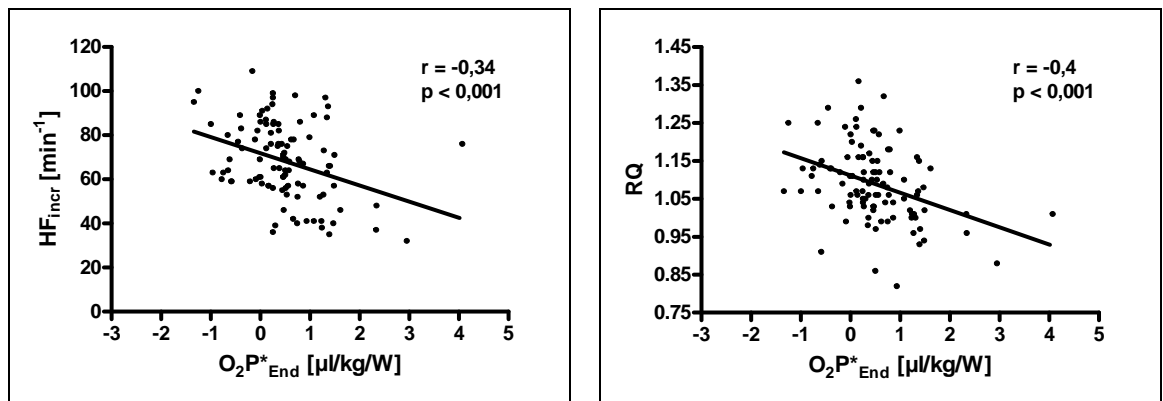


Abbildung 26: Korrelationen der Steigung des Sauerstoffpulses bei maximaler Belastung mit dem Anstieg der Herzfrequenz (HF_{incr}) und dem respiratorischen Quotienten (RQ)
Statistik: Spearman-Korrelationskoeffizient

Laktat_{Ende} und Laktat_{incr} korrelierten sowohl mit $O_2P^*_{Start}$ als auch mit $O_2P^*_{Ende}$.

Demnach hatten Patienten mit einem niedrigen $O_2P^*_{Ende}$ in Ruhe eine niedrigere Herzfrequenz. Bei Belastungsende war ihre Herzfrequenz stärker angestiegen, der RQ war höher und sie hatten mehr Laktat gebildet als Patienten mit hohem $O_2P^*_{Ende}$. Die Ergebnisse können in einzelnen Tabelle 21 entnommen werden.

Tabelle 21: bivariate Korrelation der Spiroergometrie mit O_2P^*

	<i>n</i>	<i>Start</i> ¹	<i>Ende</i> ¹
HF _{min}	102	-0,22*	0,24*
HF _{max}	102	-0,35**	-0,19
HF _{incr}	102	-0,29**	-0,34**
RR _{sysRuhe}	102	-0,08	-0,12
RR _{sysEnde}	102	-0,14	-0,2*
Leistung max	102	-0,71**	-0,12
Testdauer	102	-0,34**	-0,18
VO _{2max}	102	-0,67**	-0,03
VO _{2max} /LBM	102	-0,21*	0,01
RQ _{Ende}	102	-0,11	-0,4**
Laktat _{Ende}	100	-0,26**	-0,28**
Laktat _{incr}	100	-0,26**	-0,27**

¹ Spearman-Korrelationskoeffizient;

* Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant. ** Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant.

3.5.5 Bivariate Korrelationen mit dem Anstieg der Herzfrequenz

Zur Beurteilung der Variablen, die Einfluss auf den Anstieg der Herzfrequenz hatten wurden auch für HF_{incr} die bivariaten Korrelationen berechnet. Tabelle 22 gibt einen Auszug der Ergebnisse wider.

Tabelle 22: bivariate Korrelationen mit HF_{incr}

	n	HF_{incr}¹
Alter	102	-0,38**
LBM	102	-0,10
LDL	102	-0,13
HDL	102	0,28**
HbA _{1c}	102	-0,50**
IVS	102	-0,30**
LVM	102	-0,17
E/A	102	0,19
Laktat _{incr}	100	0,59**
RQ _{Ende}	102	0,32**
VO ₂ /kg	102	0,51**
p (HF_{incr})²		
dichotome Variablen		
Einnahme Betablocker	102	0,01

¹ Spearman-Korrelationskoeffizient;

** Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant.

Es bestand eine enge Beziehung zwischen HF_{incr} und dem HbA_{1c}. Außerdem bestand eine Korrelation zwischen Parametern der Leistungsfähigkeit (Laktat_{incr}, RQ_{Ende}, VO₂/kg) und HF_{incr} . Die Einnahme eines Betablockers und das Alter hatten ebenfalls einen großen Einfluss auf den Anstieg der Herzfrequenz. Die Korrelationen zwischen HF_{incr} und dem HbA_{1c} bzw. dem Alter werden in Abbildung 27 dargestellt.

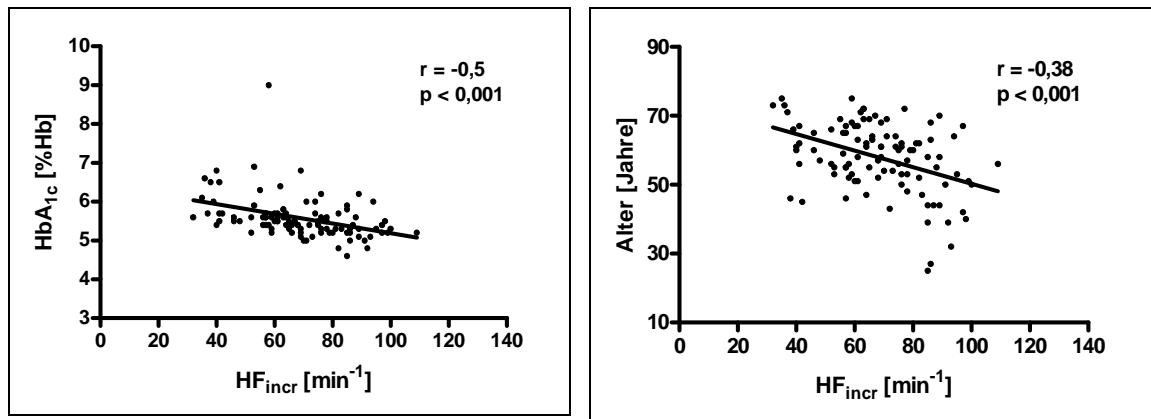


Abbildung 27: Korrelationen des Anstiegs der Herzfrequenz (HF_{incr}) mit dem HbA_{1c} und dem Alter
Statistik: Spearman-Korrelationskoeffizient

3.6 Multivariate Regressionsanalyse

3.6.1 Multivariate Regressionsanalyse für die Steigung des Sauerstoffpulses zu Beginn der Belastung

Es wurden metrische und dichotome Ruhevariablen in die multivariate Regression aufgenommen, für die in der bivariaten Analyse eine Korrelation ($p \leq 0,05$) mit $O_2P^*_{Start}$ nachgewiesen worden war. Die Parameter der Lungenfunktion wurden ausgeschlossen, da sich hierdurch das Bestimmtheitsmaß kaum änderte und die Einflüsse durch das kardiovaskuläre System stärker zum Ausdruck kamen. Die Regression wurde mit Rückwärts-Selektion nach Wald durchgeführt.

Positive unabhängige Prädiktoren für $O_2P^*_{Start}$ waren weibliches Geschlecht, Alter, die Einnahme von ACE-Hemmern und eine geringe fettfreie Körpermasse. Das Modell kann Tabelle 23 entnommen werden.

Tabelle 23: multiple Regression für $O_2P^*_{Start}$

aufgenommene Variablen	Modell	Koeffizient B	95% Konfidenzintervall		T	p	R	R ²
Alter	Alter	0,04	0,02	0,06	4,12	<0,001	0,74	0,55
weiblich	weiblich	-0,58	-1,11	-0,05	-2,18	0,03		
Kreatinin i.S.	LBM	-0,05	-0,07	-0,02	-3,66	<0,001		
LBM	ACE-H.	0,65	0,22	1,09	3,00	0,003		
ACE-Hemmer								
Betablocker								
e'								
E/e'								
LVEDD								
LVM								
HF _{min}								

Kodierung: weiblich ja = 0 / nein = 1; ACE-Hemmer ja = 0 / nein = 1; Betablocker ja = 0 / nein = 1

3.6.2 Multivariate Regressionsanalyse für die Steigung des Sauerstoffpulses bei maximaler Belastung

Es wurde eine multivariate Regressionsanalyse mit $O_2P^*_{Ende}$ als abhängige Variable durchgeführt. Aufgenommen wurden die Variablen, für die sich Signifikanzen in der Gruppenanalyse gezeigt hatten. Unabhängige negative Prädiktoren für $O_2P^*_{Ende}$ waren der Anstieg der Herzfrequenz und der erreichte RQ. Der Laktatanstieg hatte keinen unabhängigen prädiktiven Wert.

Tabelle 24: multiple Regression für $O_2P^*_{Ende}$

aufgenommene Variablen	Modell	Koeffizient B	95% Konfidenzintervall		T	p	R	R ²
HbA _{1c}	HF _{incr}	-0,01	-0,02	-0,003	-2,55	0,012	0,44	0,19
HF _{min}	RQ _{Ende}	-2,40	-4,01	-0,791	-2,96	0,004		
HF _{incr}								
RQ _{Ende}								
Laktat _{incr}								

4 Diskussion

In dieser Studie sollte das Verhalten des Schlagvolumens unter Belastung bei Patienten mit arterieller Hypertonie und diastolischer Dysfunktion untersucht werden. Es wurde angenommen, dass eine verminderte diastolische Füllung die belastungsinduzierte Steigerung des Schlagvolumens beeinträchtigt und somit das Verhalten des Schlagvolumens Rückschlüsse auf eine diastolische Dysfunktion zulässt. Es wurde die Steigung des Sauerstoffpulses pro Leistungszunahme, korrigiert um die fettfreie Körpermasse, berechnet. Da der Sauerstoffpuls ein Indikator des Schlagvolumens ist, spiegelt der ermittelte Parameter O_2P^* dessen Änderung bei körperlicher Belastung wider.

4.1 Patienten-Probanden Vergleich

Die Patientendaten wurden zunächst mit den Daten junger gesunder Probanden verglichen. Echokardiographisch wiesen die Patienten im Vergleich zu den Probanden erwartungsgemäß eine größere linksventrikuläre Masse auf. Als Zeichen einer diastolischen Funktionsstörung mit verändertem transmitralen Einflussprofil besaßen die Patienten ein niedrigeres E/A- und ein höheres E/e'-Verhältnis. Die Veränderungen sind bekannte Folgeschäden einer langjährigen Hypertonie ([Fouad-Tarazi, 1994](#)), zudem verschlechtert sich die diastolische Funktion im Rahmen des physiologischen Alterungsprozesses ([Gardin et al., 1998](#); [Levy et al., 1993](#)). Demgegenüber unterschied sich die Größe des linken Atriums nicht signifikant. Die Vorhofdilatation steht in direktem Zusammenhang mit der absoluten Höhe des Blutdrucks, der Zeitdauer seiner Erhöhung und dem linksventrikulären enddiastolischen Druck (LVEDP) ([Kenchiah und Pfeffer, 2004](#); [Ommen, 2001](#)). Das Vorliegen chronisch erhöhter Füllungsdrücke bei einem Großteil der Patienten ist daher unwahrscheinlich und es kann davon ausgegangen werden, dass bei den meisten Patienten keine schwere diastolische Funktionsstörung vorlag. Diese Annahme wird durch die Tatsache bestätigt, dass bei keinem Patienten ein restriktives Füllungsmuster (diastolische Dysfunktion Grad 3) festgestellt wurde.

In der Spiroergometrie erreichten die Probanden wegen ihres besseren Trainingszustandes und ihres jüngeren Alters wesentlich höhere maximale

Wattzahlen, eine höhere maximale Sauerstoffaufnahme (VO_{2max}) und einen höheren maximalen Sauerstoffpuls (O_2P_{max}). Die Probanden erreichten ebenfalls eine signifikant höhere Laktatkonzentration und einen höheren respiratorischen Quotienten (RQ). Dies könnte für eine nur submaximale Belastung der Patienten sprechen. Allerdings unterschieden sich die Testzeiten und die erreichten Anteile der Sollwerte für die maximale Sauerstoffaufnahme und den maximalen Sauerstoffpuls nicht. Eine hohe Laktatkonzentration und ein hoher RQ kennzeichnen eine anhaltende Leistung auf hohem Niveau.

Die Probanden erreichten eine signifikant höhere maximale Herzfrequenz. Dies war immer noch der Fall, wenn die maximale Herzfrequenz als Anteil des alterskorrigierten Sollwertes angegeben wurde. Die Ruheherzfrequenz der Patienten war ebenfalls signifikant niedriger als die der Probanden. Über 50% der Patienten nahmen einen Betablocker ein. Wenn diese Patienten aus der Analyse ausgeschlossen wurden, unterschieden sich nur noch die absolute maximale Herzfrequenz und der Anstieg der Herzfrequenz signifikant. Die gemessenen systolischen Ruheblutdruckwerte unterschieden sich nicht, was für eine gute Blutdruckeinstellung der Patienten spricht.

$O_2P^*_{Start}$ war in der Patientengruppe signifikant höher als in der Probandengruppe. Wie bereits beschrieben, setzt sich die Variable O_2P^* wie folgt zusammen:

$$O_2P^* = \Delta O_2P / \Delta Watt / LBM$$

O_2P = Sauerstoffpuls

LBM = fettfreie Körpermasse (lean body mass)

Die Steigung des Sauerstoffpulses wurde also relativ zur Steigung der Leistung berechnet. Aufgrund des unterschiedlichen Alters und Trainingszustandes wurden verschiedene Rampenprotokolle angewandt, die dazu führten, dass

sich die erbrachte Leistung insbesondere gegen Ende stark unterschied und die gemessenen absoluten Messgrößen nicht direkt vergleichbar sind. Die Korrektur um die Steigung der Leistung stellt eine Möglichkeit dar, eine Vergleichbarkeit der Messwerte zu erzielen.

Da die Rampenbelastung dazu führt, dass ΔW zu jedem Zeitpunkt konstant ist, können die beschriebenen Beobachtungen nach Korrektur um die Steigung der Leistung nur dadurch entstehen, dass die Patienten auf den Beginn der Belastung mit einem relativ stärkeren Anstieg des Schlagvolumens reagierten als die Probanden. Jede Belastung begann mit 25 Watt, die Leistung nahm dann abhängig von der individuell gewählten Rampe unterschiedlich schnell zu. In den ersten Minuten unterschieden sich die einzelnen Leistungen daher noch wenig. Es ist möglich, dass die Belastung am Anfang für die trainierten Probanden noch keine große Anstrengung darstellte und sie deshalb nicht mit einer starken Steigerung des Schlagvolumens reagierten. Dies würde bedeuten, dass Alter und Trainingszustand die initiale Reaktion des Sauerstoffpulses beeinflussen. Zhou et al. untersuchten Gesunde in unterschiedlichem Trainingszustand bezüglich des Anstiegs des Sauerstoffpulses pro Anstieg der Herzfrequenz während einer Belastung. Das Verhalten des Sauerstoffpulses unterschied sich am Anfang der Belastung nicht signifikant. Es ließ sich dennoch ein Trend in Richtung geringerer Steigung bei Leistungssportlern feststellen. Eine Korrektur um die individuell erbrachte Leistung wurde nicht vorgenommen, so dass die Ergebnisse nicht direkt vergleichbar sind (Zhou et al., 2001). Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit implizieren, dass eine niedrige Steigung des Schlagvolumens zu Beginn einer Rampenbelastung für eine gute körperliche Belastbarkeit spricht.

In der vorliegenden Untersuchung unterschied sich $O_2P^*_{\text{Ende}}$ nicht signifikant zwischen Patienten und Probanden. Die Steigung des Sauerstoffpulses lag am Ende der Belastung in beiden Gruppen nur noch gering über 0, d.h. es wurde ein Plateau erreicht. In der Vergangenheit wurde das Verhalten des Schlagvolumens unter Belastung kontrovers diskutiert. In einer Untersuchung von jungen, gesunden Erwachsenen stellte sich heraus, dass das Schlagvolumen unter Belastung bis zu einer Sauerstoffaufnahme von 40% der

maximalen steigt und anschließend ein Plateau erreicht (Astrand et al., 1964). Andere Studien kamen zu vergleichbaren Resultaten (Grimby et al., 1966; Hagberg et al., 1985; McLaren et al., 1997). Higginbotham et al. postulierten, dass eine verkürzte diastolische Füllungszeit infolge hoher Herzfrequenzen zu einem verringerten enddiastolischen Volumen führe und es dadurch zu einem Plateau des Schlagvolumens komme (Higginbotham et al., 1986). Proctor et al. untersuchten eine Gruppe junger und alter, ausdauertrainierter Männer und Frauen. Interessanterweise konnten Männer gegenüber Frauen das Schlagvolumen auch bei submaximaler Belastung (40 – 70% VO_{2max}) steigern. Bei maximaler Belastung (70 – 90% VO_{2max}) stieg das Schlagvolumen nur bei jungen Männern weiter an, während die jungen Frauen das Schlagvolumen hielten. In der Gruppe der Älteren kam es zu einem Abfall des Schlagvolumens, insbesondere in der Gruppe der älteren Frauen (Proctor et al., 1998). Ogawa et al. untersuchten 110 gesunde Probanden unterschiedlichen Alters und gruppierten sie nach Alter, Trainingsstatus und Geschlecht. Sie beobachteten ein Ansteigen des Schlagvolumens bis 50% von VO_{2max} . Im Anschluss kam es in jeder Gruppe zu einem Abfall des Schlagvolumens. In der Gruppe der untrainierten, älteren Frauen war das Schlagvolumen bei Belastungsende sogar geringer als in Ruhe (Ogawa et al., 1992). Andere Studien zeigten, dass ein weiterer Anstieg des Schlagvolumens bei maximaler Belastung möglich ist. Gledhill et al. verglichen das Verhalten des Schlagvolumens bei professionellen Radfahrern mit dem von Freizeitsportlern. Erwartungsgemäß erreichten die Freizeitsportler bei ca. 40% VO_{2max} ein Plateau und konnten das Schlagvolumen nicht weiter steigern. Bei den Leistungssportlern hingegen kam es zu einer weiteren Steigerung des Schlagvolumens bis Belastungsende. Ursächlich hierfür war eine verbesserte ventrikuläre Füllung bei hohen Herzfrequenzen (Gledhill et al., 1994). Zhou et al. führten eine Studie mit Nicht-Sportlern, Freizeit-Langstreckenläufern und Elite-Läufern durch. Auch hier konnten nur die Leistungssportler einen Anstieg des Schlagvolumens bis zur maximalen Belastung aufrechterhalten (Zhou et al., 2001).

Unabhängig von absoluten Werten der Leistungsfähigkeit wie VO_{2max} und Laktat, die sich erwartungsgemäß stark unterschieden, erreichten beide Gruppen bei maximaler Belastung ein Plateau des Sauerstoffpulses. Da keine

Leistungssportler an den Untersuchungen teilnehmen, steht dieses Ergebnis in Einklang mit bisherigen Studienergebnissen und zeigt ein physiologisches Verhalten des Schlagvolumens bei maximaler Belastung, das unabhängig von Alter oder Trainingszustand ist. Die genauere Analyse der Patientenuntersuchung wird zeigen, dass es bei einem Teil der Patienten zu keiner Plateaubildung des Sauerstoffpulses kam und dies einherging mit einer verminderten metabolischen Ausbelastung bei gleicher Leistung.

4.2 Patientenuntersuchung

4.2.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Patienten wurden nach ihrem Wert für $O_2P^*_{Ende}$ in Tertile eingeteilt. Die Patienten mit einer flachen Steigung des Sauerstoffpulses in den letzten zwei Belastungsminuten erreichten einen höheren RQ, eine höhere Laktatkonzentration und einen stärkeren Anstieg der Herzfrequenz. Diese Patienten hatten einen niedrigen HbA_{1c} und eine niedrige Ruheherzfrequenz. Die Werte für $O_2P^*_{Start}$ unterschieden sich nicht.

Ähnliche Ergebnisse resultierten bei isolierter Analyse der Patienten mit normaler diastolischer Funktion. Es ergaben sich ungefähr gleich große Gruppen, d.h. eine echokardiographisch ermittelte normale diastolische Funktion hatte keinen Einfluss auf die Einteilung in die Tertile. Auch hier stiegen RQ und Herzfrequenz in der Gruppe mit dem niedrigsten $O_2P^*_{Ende}$ signifikant stärker an als in den anderen Gruppen.

In der bivariaten Analyse bestätigten sich die Ergebnisse der Gruppenanalyse weitgehend. Nach Aufnahme der sich in der Gruppenanalyse unterscheidenden Variablen in eine multiple Regressionsanalyse resultierten HF_{incr} und RQ_{Ende} als einzige prädiktive Variablen für $O_2P^*_{Ende}$. Die Laktatkonzentration konnte den Aussagewert dieses Modells nicht zusätzlich steigern, was jedoch sehr wahrscheinlich durch die enge Korrelation zum respiratorischen Quotienten erklärt werden kann. Es bestand eine enge inverse Korrelation zwischen HF_{incr} und dem HbA_{1c} .

Unabhängige negative Prädiktoren für $O_2P^*_{Start}$ waren ein geringeres Alter, männliches Geschlecht, die fettfreie Körpermasse, fehlende Einnahme von

ACE-Hemmern und die linksventrikuläre Masse. Parameter der Morbidität hatten keinen Einfluss auf $O_2P^*_{\text{Start}}$.

4.2.2 Die Steigung des Sauerstoffpulses zu Beginn der Belastung

Eine stärkere Steigung des Sauerstoffpulses in der initialen Phase erzielten ältere und weibliche Patienten. Diese Beobachtung ist gegensätzlich zu bisherigen Ergebnissen bei gesunden Probanden. Proctor et al. beschrieben bei gesunden Frauen eine geringere Steigung des Schlagvolumens am Anfang der Belastung als bei gesunden Männern (Proctor et al., 1998). Die Einnahme von Betablockern war mit einem erhöhten $O_2P^*_{\text{Start}}$ assoziiert aber nicht mit $O_2P^*_{\text{Ende}}$. Bekannt ist, dass Betablocker infolge der Herzfrequenzreduktion zu einer kompensatorischen Erhöhung des Schlagvolumens in Ruhe und bei Belastung führen (Mier et al., 1997; Scruggs et al., 1991). Es ist daher nahe liegend, dass die Veränderung der relativen Werte gleichsinnig der absoluten verläuft. Dies würde bedeuten, dass der infolge Betablockade verminderte Anstieg der Herzfrequenz unter Belastung zu einer kompensatorisch stärkeren Steigerung des Schlagvolumens führt. Scruggs et al. beschrieben, dass mit Einnahme von Propranolol im Gegensatz zur Einnahme von Pindolol oder Placebo das Schlagvolumen keine Plateauphase erreiche (Scruggs et al., 1991). In der multivariaten Analyse ergab sich für die Einnahme eines Betablockers kein prädiktiver Wert. Eine Korrelation zur Steigung des Sauerstoffpulses bei maximaler Belastung bestand in der vorliegenden Arbeit nicht.

Auffällig ist, dass sich keiner der Zusammenhänge von $O_2P^*_{\text{Start}}$ auf $O_2P^*_{\text{Ende}}$ übertragen lässt. Die Steigung des Sauerstoffpulses wird daher am Anfang der Belastung von gänzlich anderen Faktoren bestimmt als am Ende.

4.2.3 Zusammenhang zwischen der Steigung des Sauerstoffpulses bei maximaler Belastung und der diastolischen Funktion

In zahlreichen in der Vergangenheit publizierten Studien wurde gezeigt, dass die individuelle Leistungsfähigkeit sowohl bei Gesunden (Genovesi-Ebert et al., 1994; Vanoverschelde et al., 1993) als auch bei Patienten mit verschiedenen kardialen Erkrankungen (Gharavi et al., 1998; Hadano et al., 2006; Lapu-Bula et al., 1999; Modesti et al., 1994; Skaluba und Litwin, 2004; Smart et al., 2005;

Van de Veire et al., 2006) sehr eng mit echokardiographischen Parametern der diastolischen Funktion korreliert. Cuocolo et al. postulierten, dass eine sich unter Belastung verschlechternde diastolische Funktion zu einer reduzierten Ejektionsfraktion führt und hieraus eine eingeschränkte Leistungsfähigkeit resultiert (Cuocolo et al., 1990). In einer Untersuchung von 160 Gesunden zeigten Okura et al., dass die körperliche Leistungsfähigkeit gemessen als erreichte metabolische Einheiten positiv mit E/A korreliert. Sie schlossen aus ihren Ergebnissen, dass eine diastolische Dysfunktion die Steigerung des Schlagvolumens bei unter Belastung erhöhten linksventrikulären Füllungsdrücken beeinträchtigt (Okura et al., 2000). Demnach müsste sich unter Belastung ein gegenüber Gesunden verändertes Verhalten des Sauerstoffpulses als Indikator des Schlagvolumens bei Patienten mit eingeschränkter diastolischer Funktion finden.

In der vorliegenden Arbeit zeigte keiner der etablierten echokardiographischen Parameter zur Bestimmung der diastolischen Funktion einen Einfluss auf das Verhalten des Sauerstoffpulses während der maximalen Belastung. Es bestand ebenso keine Beziehung zwischen dem NT-proBNP als laborchemischer Marker einer manifesten Herzinsuffizienz und $O_2P^*_{Ende}$. Vergangene Studien zeigten, dass zum einen das NT-proBNP bei diastolischer Dysfunktion und normaler Systole gegenüber Gesunden erhöht ist, zum anderen die absolute Höhe des NT-proBNP vom Schweregrad der Funktionsstörung abhängt (Lubien et al., 2002; Tschope et al., 2005).

Die Hypothese, dass die Steigung des Sauerstoffpulses bei maximaler Belastung von der diastolischen Funktion determiniert wird, kann somit nicht bestätigt werden.

Dieses Ergebnis steht in Widerspruch zu den Ergebnissen einer von Lim et al. durchgeführten Studie. Sie untersuchten die Abhängigkeit der Sauerstoffpulssteigung bei Belastung von echokardiographisch ermittelten Parametern der diastolischen Funktion bei 99 Patienten mit bekannter arterieller Hypertonie. Sie stellten eine positive Korrelation der Sauerstoffpulssteigung bei submaximaler Belastung mit E/A fest. Im Gegensatz zu dem Patientenkollektiv der vorliegenden Untersuchung hatten die Patienten

eine schlechtere systolische Funktion und nahmen keine antihypertensive Medikation ein. In der vorliegenden Arbeit hatte das Herzfrequenzverhalten großen Einfluss auf den Sauerstoffpuls. Es ist anzunehmen, dass hierbei der fortgesetzten Einnahme von Betablockern eine besondere Bedeutung zukommt und dies die stark differierenden Studienergebnisse zumindest mitverursacht. Lim et al. schlossen außerdem Patienten mit Diabetes mellitus oder fortgesetztem Nikotinabusus aus. Darüber hinaus unterschieden sich die Berechnungen des Sauerstoffpulses insofern, als dass Lim et al. keine Korrektur hinsichtlich der individuellen Konstitution vornahmen (Lim et al., 2005).

$O_2P^*_{\text{Ende}}$ wurde nur durch den erreichten RQ und den Anstieg der Herzfrequenz determiniert. Entgegen der Erwartung erreichten die Patienten mit einem geringen $O_2P^*_{\text{Ende}}$ höhere Laktatkonzentrationen und einen höheren RQ. Ein hohes $O_2P^*_{\text{Ende}}$ ist nicht Zeichen einer erhaltenen diastolischen Funktion, sondern geht einher mit einer herabgesetzten körperlichen Belastbarkeit.

4.2.4 Zusammenhang zwischen der Steigung des Sauerstoffpulses bei maximaler Belastung und der Herzfrequenz

Neben dem RQ wurde die Steigung des Sauerstoffpulses bei maximaler Belastung nur vom Anstieg der Herzfrequenz bestimmt. Ein verminderter Anstieg der Herzfrequenz führte zu einer fehlenden Plateaubildung der Sauerstoffpulssteigung. Die Ruheherzfrequenz war erhöht.

In einigen Studien konnte in der Vergangenheit eine hohe prognostische Aussagekraft für die Ruheherzfrequenz und den Anstieg der Herzfrequenz unter Belastung festgestellt werden. So untersuchten Lauer et al. im Rahmen der Framingham Heart Studie 1575 männliche Teilnehmer ohne bekannte kardiovaskuläre Vorerkrankung bezüglich ihres Herzfrequenzverhaltens unter Belastung. Ein Follow-up wurde für 7,7 Jahre durchgeführt. Ein geringerer Anstieg der Herzfrequenz unter Belastung war assoziiert mit einem höheren Mortalitätsrisiko und einem höheren Risiko für eine koronare Herzerkrankung (Lauer et al., 1996). Diese Assoziation bestand unabhängig von einem höheren Alter, körperlicher Inaktivität, belastungsinduzierten ST-Senkungen und dem Auftreten klassischer Risikofaktoren. Zu vergleichbaren Ergebnissen kamen

Savonen et al., die 2014 gesunde Männer zwischen 40 und 59 Jahren untersuchten. Hierbei war ein geringerer Anstieg der Herzfrequenz bei 40-100% der erreichten Leistung mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko verbunden (Savonen et al., 2006). Einige weitere Studien zeigten ebenfalls die prognostische Bedeutung des Herzfrequenzanstiegs unter Belastung (Elhendy et al., 2003; Ellestad und Wan, 1975; Lauer et al., 1998). Wiens et al. analysierten die ergometrischen und koronarangiographischen Untersuchungsergebnisse von 312 Patienten. Eine chronotrope Inkompetenz ohne ischämietypische EKG-Veränderungen war ein relativ spezifischer Hinweis für eine bestehende koronare Herzerkrankung. Interessanterweise war die erbrachte Leistung gegenüber den Gesunden nicht verringert, so dass der geringe Herzfrequenzanstieg nicht durch eine kürzere, symptomlimitierte Belastung bedingt war (Wiens et al., 1984).

Eine erhöhte Ruheherzfrequenz korrelierte in einigen Untersuchungen signifikant mit dem Auftreten eines plötzlichen Herztodes, unabhängig von weiteren Risikofaktoren (Dyer et al., 1980; Jouven et al., 2001; Kannel et al., 1987; Shaper et al., 1993).

Aufgrund der hohen prognostischen Wertigkeit des Herzfrequenzverhaltens kennzeichnet ein hohes $O_2P^*_{\text{Ende}}$ möglicherweise ein Patientenkollektiv mit hohem kardiovaskulären Risiko.

Die einer eingeschränkten Herzfrequenzvariabilität zugrunde liegenden Ursachen sind vielfältig. Physiologischerweise kommt es im Alter zu einer Abnahme des Herzfrequenzanstieges. Erwartungsgemäß bestand daher in der vorliegenden Arbeit eine enge inverse Korrelation zwischen dem Alter und HF_{incr} . Die Einnahme von Betablockern hatte ebenfalls einen großen Einfluss auf den Anstieg der Herzfrequenz. Eine Beeinflussung des Herzfrequenzverhaltens wird außerdem über den Bezold-Jarisch-Reflex vermittelt. Hierbei handelt es sich um einen Reflex, der über myokardiale, bei Dehnung aktivierte Rezeptoren, zu einer Erhöhung des Vagotonus mit konsekutiver Bradykardie und Vasodilatation führt. Wenn infolge belastungsinduzierter Ischämie die ventrikuläre Kontraktilität schlechter wird, führt dieser Schutzreflex zu einer verbesserten myokardialen Durchblutung

durch Verlängerung der Diastole (Ellestad, 1996; Israel, 2007). Ebenfalls führt eine Dysfunktion des autonomen Nervensystems infolge kardialer oder extrakardialer Erkrankungen zu einer eingeschränkten Anpassung der Herzfrequenz. In einer Untersuchung von Colucci et al. hatten Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz sowohl eine gegenüber Gesunden erhöhte Ruheherzfrequenz als auch erhöhte plasmatische Norepinephrinkonzentration. Unter Belastung kam es in beiden Gruppen zu einem vergleichbaren Anstieg der Norepinephrinkonzentration. Die chronotrope Reaktion hierauf war bei den Patienten gegenüber den Gesunden deutlich vermindert. Der Sinusknoten wies eine geringere Sensitivität gegenüber adrenerger Stimulation auf (Colucci et al., 1989). Vergleichbare Ergebnisse brachte eine Untersuchung von 31 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und 10 Gesunden (Francis et al., 1985). Es kann angenommen werden, dass der verminderte Anstieg der Herzfrequenz bei zusätzlicher adrenerger Stimulation durch eine Downregulation der Betarezeptoren infolge chronischer Überstimulation entsteht (Ellestad, 1996).

Eine hämodynamisch relevante Koronarstenose oder schwere Herzinsuffizienz lag in dieser Arbeit bei keinem Patienten vor, so dass ein Einfluss des Bezold-Jarisch-Reflexes oder einer kardial bedingten Dysfunktion des autonomen Nervensystems auf die Herzfrequenz unwahrscheinlich ist.

Neben kardialen Erkrankungen ist der Diabetes mellitus eine häufige Ursache für eine autonome Dysfunktion des Herzens (Toyry et al., 1996). In der vorliegenden Arbeit lag der HbA_{1c} bei Patienten in der Gruppe mit den höchsten Werten für $O_2P^*_{Ende}$ signifikant höher als in den anderen Tertilen. Vielfach konnte in der Vergangenheit dargestellt werden, dass ein Diabetes mellitus mit einer reduzierten körperlichen Belastbarkeit einhergeht und insbesondere der HbA_{1c} negativ mit Parametern der Leistungsfähigkeit korreliert (Barkai et al., 1996; Demir et al., 2001; Fang et al., 2005). Interessanterweise bestand in der vorliegenden Arbeit eine sehr enge inverse Korrelation zwischen dem Anstieg der Herzfrequenz und dem HbA_{1c} . Fang et al. untersuchten 170 Patienten mit bekanntem Diabetes mellitus Typ II und 56 Gesunde echokardiographisch und ergometrisch. Die Leistungsfähigkeit gemessen als erreichte metabolische Einheiten korrelierte auch hier negativ mit dem HbA_{1c} . Darüber hinaus wurde

der Herzfrequenzabfall nach Belastung (heart rate recovery, HRR) ermittelt. Unabhängige Prädiktoren für eine beeinträchtigte HRR waren unter anderem eine erhöhte Ruheherzfrequenz, eine verminderte Leistungsfähigkeit und ein erhöhter HbA_{1c} (Fang et al., 2005). Vergleichbare Ergebnisse erbrachte eine schwedische Studie. Hier wurde eine enge Korrelation zwischen der HRR und der Serum-Insulinkonzentration sowie der Blutglukosekonzentration festgestellt (Lind und Andren, 2002). Für einen reduzierten Herzfrequenzabfall nach Belastung konnte in einigen Untersuchungen eine vergleichbare prognostische Bedeutung wie für den Ruhepuls und den Anstieg der Herzfrequenz unter Belastung gezeigt werden (Cole et al., 1999; Cole et al., 2000). Auch hier scheint eine Dysregulation des autonomen Nervensystems, insbesondere eine träge Reaktivierung des Parasympathikus nach Belastung, ursächlich zu sein (Imai et al., 1994).

Auffälligerweise war der HbA_{1c} in der vorliegenden Arbeit in keiner Gruppe auf 6 oder mehr erhöht, die Prävalenz eines Diabetes mellitus unterschied sich nicht zwischen den Gruppen. Dies lässt darauf schließen, dass bereits leichte Blutglukoseerhöhungen ohne klinisch manifesten Diabetes mellitus zu Schädigungen des autonomen Nervensystems führen. Dieses Ergebnis steht in Einklang mit einer von Carnethon et al. durchgeführten Untersuchung mit 3295 gesunden, jungen Erwachsenen. Follow-up-Untersuchungen wurden über 15 Jahre durchgeführt und beinhalteten die Messung der Insulinkonzentration und der Nüchternglukose. Es bestand eine inverse Korrelation zwischen der HRR und der Insulinkonzentration zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung. Ein manifester Diabetes mellitus bestand bei keinem Probanden. Das Risiko einen Diabetes mellitus zu entwickeln, war in dem Quartil mit niedrigster HRR am höchsten (Carnethon et al., 2003).

Eine fehlende Plateaubildung des Sauerstoffpulses wurde hervorgerufen durch einen inadäquaten Anstieg der Herzfrequenz. Es ist anzunehmen, dass hierbei einer Neuropathie infolge eines subklinischen Diabetes mellitus besondere Bedeutung zukommt.

4.2.5 Die Steigung des Sauerstoffpulses bei maximaler Belastung und Parameter der körperlichen Leistungsfähigkeit

In der vorliegenden Untersuchung bestand eine inverse Korrelation zwischen $O_2P^*_{\text{Ende}}$ und der maximalen Laktatkonzentration und dem maximalen RQ. In bisherigen Studien zeigte sich, dass Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz bei Belastung geringere Laktatkonzentrationen im Blut aufwiesen als Gesunde (Sullivan et al., 1991b). Sullivan et al. zeigten, dass bei chronisch-herzinsuffizienten Patienten unter Belastung eine Hypoperfusion des Skelettmuskels auftritt und deshalb die Laktatkonzentration des Blutes vermindert ist (Sullivan et al., 1989). Diese Hypothese unterstützend wiesen Näveri et al. nach, dass die Laktatkonzentration im Blut eines herzinsuffizienten Patienten nach Belastung niedriger ist als bei einem Gesunden, die Laktatkonzentration des arbeitenden Muskels sich jedoch bei Gesunden und Kranken nicht unterscheidet (Naveri et al., 1997). Eine andere mögliche Ursache für den verminderten Laktatgehalt liegt in der verminderten Muskelmasse chronisch Kranker infolge dauerhafter Belastungsintoleranz (Schaufelberger et al., 1996). Da die in der vorliegenden Arbeit untersuchten Patienten nicht an einer manifesten Herzinsuffizienz erkrankt waren, sind die genannten Studienergebnisse nicht ohne weiteres übertragbar. Barthélémy et al. führten bei 236 Patienten vor Koronarangiographie eine Ergometrie durch. Patienten mit stattgehabtem Myokardinfarkt, Kardiomyopathie oder schwerer Herzinsuffizienz wurden ausgeschlossen. Unter den Patienten mit signifikanter Koronarstenose kam es zu einem deutlich geringeren Laktatanstieg (Barthelemy et al., 1996).

In den im vorangehenden Abschnitt genannten Untersuchungen erreichten die Patienten einen gleich hohen RQ wie die Gesunden. In der vorliegenden Arbeit lag der maximal erreichte RQ der Patienten deutlich unter dem der Probanden. Ein niedriger RQ war unabhängiger Prädiktor für ein hohes $O_2P^*_{\text{Ende}}$. Der respiratorische Quotient stellt einen Parameter zur Beurteilung der individuellen Ausbelastung dar und ist dabei unabhängig vom individuellen Trainingszustand. Demgegenüber ist die maximale Laktatkonzentration stark von der individuellen Leistungsfähigkeit abhängig und korreliert mit der maximalen Sauerstoffaufnahme. Der geringe RQ spricht für eine nur

submaximale Belastung der Patienten, insbesondere des dritten Tertils. Jedoch unterschieden sich die Testdauer, die maximale Leistung und die maximale Sauerstoffaufnahme zwischen den Tertilen nicht. Motivationsunterschiede sind daher zur Deutung der Untersuchungsergebnisse nicht ausreichend. Es ist vielmehr anzunehmen, dass eine chronotrope Inkompetenz zu einer Belastungsintoleranz führt, die eine metabolische Ausbelastung verhindert.

4.2.6 Schlussfolgerung

In der vorliegenden Arbeit konnte nicht gezeigt werden, dass die Steigung des Sauerstoffpulses bei maximaler Belastung von der diastolischen Funktion bestimmt wird. $O_2P^*_{\text{Ende}}$ ist daher kein geeigneter Parameter zur Beurteilung der diastolischen Funktion. Das Abflachen der Steigung des Sauerstoffpulses unter Belastung bei Patienten mit arterieller Hypertonie scheint ebenso wie bei Gesunden eine physiologische Reaktion zu sein. Die Ruheherzfrequenz und der HbA_{1c} waren die einzigen Ruheparameter, die sich in den Tertilen unterschieden. Keine dieser Messgrößen bestätigte sich in der multivariaten Analyse. Das Verhalten des Sauerstoffpulses bei maximaler Belastung ist daher durch in Ruhe ermittelte Größen nicht beurteilbar. Ein hohes $O_2P^*_{\text{Ende}}$ wurde von einem inadäquaten Anstieg der Herzfrequenz und des RQ bestimmt. Aufgrund der engen Korrelation des verminderten Herzfrequenzanstiegs mit dem HbA_{1c} könnte sich hierin eine autonome Dysregulation infolge pathologischer Glukosetoleranz demaskieren. Unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache scheint die chronotrope Inkompetenz zu einer Belastungsintoleranz zu führen, die wiederum eine Anstrengung bis zur metabolischen Ausbelastung verhindert.

Ein hohes $O_2P^*_{\text{Ende}}$ lässt somit bei Hypertonikern auf einen Abbruch der Anstrengung noch vor Erreichen einer metabolischen Ausbelastung infolge Belastungsintoleranz schließen und kennzeichnet mutmaßlich ein Patientenkollektiv mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko. Entgegen Leistungssportlern ist es kein Zeichen einer verbesserten diastolischen Füllung. Inwieweit $O_2P^*_{\text{Ende}}$ selbst prognostische Aussagekraft besitzt, kann an dieser Stelle nicht beurteilt werden.

Zu kritisieren ist, dass aufgrund der subjektiven Abbruchkriterien nicht beurteilt werden kann, ob Motivationsunterschiede die Ergebnisse beeinflusst haben. Darüber hinaus ergibt sich aus der multivariaten Regressionsanalyse ein Modell mit einem sehr geringen Bestimmtheitsmaß. Aufgrund der geringen Fallzahl ist die multivariate Regressionsanalyse nur bedingt verwendbar. Es bestätigten sich jedoch weitgehend die Ergebnisse der Gruppenanalyse. Dennoch kann nicht ausgeschlossen werden, dass nicht erfasste Variablen einen entscheidenden Einfluss auf die Kinetik des Sauerstoffpulses haben.

An dieser Stelle bleibt festzustellen, dass in keiner der zitierten Arbeiten zur Untersuchung des Schlagvolumens unter Belastung eine gleich hohe Anzahl von Variablen in die Analyse einging wie in der vorliegenden. Die zum Teil sehr differierenden Ergebnisse sind deshalb möglicherweise dadurch erklärt, dass wichtige Größen, wie beispielsweise das Körperfett nicht in die Betrachtungen vergangener Studien eingingen.

Die untersuchten Patienten wiesen neben der arteriellen Hypertonie nur eine relativ geringe Anzahl an kardiovaskulären Begleiterkrankungen auf. Die linksventrikuläre systolische Funktion war normal, die diastolische Funktion nur leicht- bis mäßiggradig eingeschränkt. Das NT-proBNP als laborchemischer Marker einer manifesten Herzinsuffizienz lag bei den Patienten im Mittel bei 68,2 pg/ml und damit nicht leicht erhöht. Welchen Einfluss fortgeschrittenere Erkrankungsstadien, beispielsweise eine restriktive diastolische Füllung, auf das Verhalten des Sauerstoffpulses haben, kann nicht beurteilt werden. Zukünftige Studien sollten untersuchen, ob ein fehlendes Plateau des Sauerstoffpulses bei Nicht-Leistungssportlern mit einer verringerten körperlichen Belastbarkeit und einem erhöhten kardiovaskulären Risiko einhergeht.

5 Zusammenfassung

In vergangenen Studien wurde gezeigt, dass die körperliche Leistungsfähigkeit stark von der diastolischen Funktion beeinflusst wird. Es wurde postuliert, dass eine sich unter Belastung verschlechternde diastolische Füllung zu einer Beeinträchtigung des Schlagvolumens führt und auf diese Weise die körperliche Belastbarkeit einschränkt. Der Sauerstoffpuls als Indikator des Schlagvolumens bietet eine einfache Möglichkeit das Verhalten des Schlagvolumens unter Belastung zu untersuchen. Es sollte festgestellt werden, von welchen Faktoren die Kinetik des Sauerstoffpulses unter Belastung bei Patienten mit arterieller Hypertonie und diastolischer Dysfunktion bestimmt wird.

Eine Spiroergometrie wurde bei 102 Patienten zwischen 25 und 75 Jahren sowie bei 15 jungen gesunden Probanden durchgeführt. Um gleiche Testzeiten bei unterschiedlichem Trainingszustand zu ermöglichen, wurden unterschiedliche Rampenprotokolle ausgewählt. Die Berechnung der Steigung des Sauerstoffpulses erfolgte korrigiert um die individuelle Leistung und das fettfreie Körpergewicht für die ersten und letzten zwei Minuten der Belastung ($O_2P^*_{\text{Start}}$, $O_2P^*_{\text{Ende}}$). Zusätzlich wurden bei jedem Teilnehmer eine Echokardiographie sowie Blut- und Urinuntersuchungen durchgeführt.

Echokardiographisch zeigten die Patienten gegenüber den Probanden Zeichen der linksventrikulären Hypertrophie sowie der diastolischen Dysfunktion. Die Gruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich des Erreichens der alters- und geschlechtsabhängigen Sollwerte für die maximale Sauerstoffaufnahme und den maximalen Sauerstoffpuls. Die Probanden erreichten signifikant höhere Laktatkonzentrationen und einen höheren respiratorischen Quotienten. $O_2P^*_{\text{Ende}}$ unterschied sich nicht.

Entsprechend $O_2P^*_{\text{Ende}}$ wurden die Patienten in Tertile eingeteilt. Die auf diese Weise entstandenen Gruppen unterschieden sich bezüglich der Basisparameter nur hinsichtlich des HbA_{1c} und der Ruheherzfrequenz. In der Spiroergometrie erreichte das Tertil mit dem geringsten $O_2P^*_{\text{Ende}}$ einen höheren respiratorischen Quotienten, eine höhere maximale Laktatkonzentration und

einen größeren Anstieg der Herzfrequenz. In allen Tertilen wurden gleiche Werte für die maximale Sauerstoffaufnahme, die Testdauer und die erreichte Leistung erzielt. Die multivariate Analyse ergab RQ_{\max} und HF_{incr} als einzige unabhängige Prädiktoren für ein niedriges $O_2P^*_{\text{Ende}}$. Es bestand eine starke inverse Korrelation zwischen HF_{incr} und dem HbA_{1c} sowie der Einnahme von Betablockern und dem chronologischen Alter.

$O_2P^*_{\text{Ende}}$ unterschied sich nicht zwischen Patienten und Probanden und erreichte in beiden Gruppen ein Plateau. Damit ist die Plateaubildung des Schlagvolumens bei Belastung ein physiologischer Prozess, der unabhängig von Alter und Trainingszustand ist.

Bei Patienten mit arterieller Hypertonie wird die Steigung des Sauerstoffpulses bei maximaler Belastung vom Anstieg der Herzfrequenz und des RQ bestimmt und ist nicht zur Beurteilung der Eigenschaften der Diastole geeignet. Physiologischerweise erreicht der Sauerstoffpuls bei maximaler Belastung ein Plateau, das Schlagvolumen wird nicht weiter gesteigert. Eine chronotrope Inkompetenz infolge Alter, Betablockereinnahme oder autonomer Dysfunktion führt zu einem Ausbleiben der physiologischen Plateaubildung und mutmaßlich zu einer Belastungsintoleranz mit Abbruch noch vor Erreichen einer metabolischen Ausbelastung. In Anbetracht der außerordentlichen prognostischen Bedeutung einer chronotropen Inkompetenz ist es denkbar, dass eine anhaltende Steigerung des Sauerstoffpulses bei maximaler Belastung selbst auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko hinweist. Die enge Korrelation des Anstiegs der Herzfrequenz mit dem HbA_{1c} obwohl dieser im Mittel nicht pathologisch erhöht war, lässt darauf schließen, dass bereits leichte Störungen der Glukosetoleranz zu Schädigungen des autonomen Nervensystems des Herzens führen.

6 Literaturverzeichnis

- Astrand, P. O., Cuddy, T. E., Saltin, B. und Stenberg, J. (1964). Cardiac Output During Submaximal and Maximal Work. J Appl Physiol 19, 268-274.
- Barkai, L., Peja, M. und Vamosi, I. (1996). Physical work capacity in diabetic children and adolescents with and without cardiovascular autonomic dysfunction. Diabet Med 13, 254-258.
- Barthelemy, J. C., Roche, F., Gaspoz, J. M., Geyssant, A., Minini, P., Antoniadis, A., Page, E., Wolf, J. E., Wilner, C., Isaaz, K., et al. (1996). Maximal blood lactate level acts as a major discriminant variable in exercise testing for coronary artery disease detection in men. Circulation 93, 246-252.
- Bella, J. N., Palmieri, V., Roman, M. J., Liu, J. E., Welty, T. K., Lee, E. T., Fabsitz, R. R., Howard, B. V. und Devereux, R. B. (2002). Mitral ratio of peak early to late diastolic filling velocity as a predictor of mortality in middle-aged and elderly adults: the Strong Heart Study. Circulation 105, 1928-1933.
- Burgess, M. I., Jenkins, C., Sharman, J. E. und Marwick, T. H. (2006). Diastolic stress echocardiography: hemodynamic validation and clinical significance of estimation of ventricular filling pressure with exercise. J Am Coll Cardiol 47, 1891-1900.
- Campbell, S. C. (1982). A comparison of the maximum voluntary ventilation with the forced expiratory volume in one second: an assessment of subject cooperation. J Occup Med 24, 531-533.
- Carnethon, M. R., Jacobs, D. R., Jr., Sidney, S. und Liu, K. (2003). Influence of autonomic nervous system dysfunction on the development of type 2 diabetes: the CARDIA study. Diabetes Care 26, 3035-3041.
- Cole, C. R., Blackstone, E. H., Pashkow, F. J., Snader, C. E. und Lauer, M. S. (1999). Heart-rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. N Engl J Med 341, 1351-1357.
- Cole, C. R., Foody, J. M., Blackstone, E. H. und Lauer, M. S. (2000). Heart rate recovery after submaximal exercise testing as a predictor of mortality in a cardiovascularly healthy cohort. Ann Intern Med 132, 552-555.
- Colucci, W. S., Ribeiro, J. P., Rocco, M. B., Quigg, R. J., Creager, M. A., Marsh, J. D., Gauthier, D. F. und Hartley, L. H. (1989). Impaired chronotropic response to exercise in patients with congestive heart failure. Role of postsynaptic beta-adrenergic desensitization. Circulation 80, 314-323.

- Cuocolo, A., Sax, F. L., Brush, J. E., Maron, B. J., Bacharach, S. L. und Bonow, R. O. (1990). Left ventricular hypertrophy and impaired diastolic filling in essential hypertension. Diastolic mechanisms for systolic dysfunction during exercise. Circulation 81, 978-986.
- Damsgaard, E. M., Froland, A., Jorgensen, O. D. und Mogensen, C. E. (1990). Microalbuminuria as predictor of increased mortality in elderly people. Bmj 300, 297-300.
- de Jong, P. E. und Curhan, G. C. (2006). Screening, monitoring, and treatment of albuminuria: Public health perspectives. J Am Soc Nephrol 17, 2120-2126.
- Demir, I., Ermis, C., Altunbas, H. und Balci, M. K. (2001). Serum HbA1c levels and exercise capacity in diabetic patients. Jpn Heart J 42, 607-616.
- Devereux, R. B., Alonso, D. R., Lutas, E. M., Gottlieb, G. J., Campo, E., Sachs, I. und Reichek, N. (1986). Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. Am J Cardiol 57, 450-458.
- Devereux, R. B., Roman, M. J., Liu, J. E., Welty, T. K., Lee, E. T., Rodeheffer, R., Fabsitz, R. R. und Howard, B. V. (2000). Congestive heart failure despite normal left ventricular systolic function in a population-based sample: the Strong Heart Study. Am J Cardiol 86, 1090-1096.
- Devereux, R. B., Wachtell, K., Gerdts, E., Boman, K., Nieminen, M. S., Papademetriou, V., Rokkedal, J., Harris, K., Aurup, P. und Dahlof, B. (2004). Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. Jama 292, 2350-2356.
- Dyer, A. R., Persky, V., Stamler, J., Paul, O., Shekelle, R. B., Berkson, D. M., Lepper, M., Schoenberger, J. A. und Lindberg, H. A. (1980). Heart rate as a prognostic factor for coronary heart disease and mortality: findings in three Chicago epidemiologic studies. Am J Epidemiol 112, 736-749.
- Elhendy, A., Mahoney, D. W., Khandheria, B. K., Burger, K. und Pellikka, P. A. (2003). Prognostic significance of impairment of heart rate response to exercise: impact of left ventricular function and myocardial ischemia. J Am Coll Cardiol 42, 823-830.
- Ellestad, M. H. (1996). Chronotropic incompetence. The implications of heart rate response to exercise (compensatory parasympathetic hyperactivity?). Circulation 93, 1485-1487.
- Ellestad, M. H. und Wan, M. K. (1975). Predictive implications of stress testing. Follow-up of 2700 subjects after maximum treadmill stress testing. Circulation 51, 363-369.

- Fang, Z. Y., Sharman, J., Prins, J. B. und Marwick, T. H. (2005). Determinants of exercise capacity in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 28, 1643-1648.
- Folland, E. D., Parisi, A. F., Moynihan, P. F., Jones, D. R., Feldman, C. L. und Tow, D. E. (1979). Assessment of left ventricular ejection fraction and volumes by real-time, two-dimensional echocardiography. A comparison of cineangiographic and radionuclide techniques. Circulation 60, 760-766.
- Fouad-Tarazi, F. M. (1994). Left ventricular diastolic dysfunction in hypertension. Curr Opin Cardiol 9, 551-560.
- Francis, G. S., Goldsmith, S. R., Ziesche, S., Nakajima, H. und Cohn, J. N. (1985). Relative attenuation of sympathetic drive during exercise in patients with congestive heart failure. J Am Coll Cardiol 5, 832-839.
- Garcia, M. J., Rodriguez, L., Ares, M., Griffin, B. P., Thomas, J. D. und Klein, A. L. (1996). Differentiation of constrictive pericarditis from restrictive cardiomyopathy: assessment of left ventricular diastolic velocities in longitudinal axis by Doppler tissue imaging. J Am Coll Cardiol 27, 108-114.
- Gardin, J. M., Arnold, A. M., Bild, D. E., Smith, V. E., Lima, J. A., Klopfenstein, H. S. und Kitzman, D. W. (1998). Left ventricular diastolic filling in the elderly: the cardiovascular health study. Am J Cardiol 82, 345-351.
- Genovesi-Ebert, A., Marabotti, C., Palombo, C., Giaconi, S., Rossi, G. und Ghione, S. (1994). Echo Doppler diastolic function and exercise tolerance. Int J Cardiol 43, 67-73.
- Gharavi, A. G., Diamond, J. A., Goldman, A. Y., Coplan, N. L., Jhang, J. S., Steinmetz, M., Goldsmith, R. und Phillips, R. A. (1998). Resting diastolic function and left ventricular mass are related to exercise capacity in hypertensive men but not in women. Am J Hypertens 11, 1252-1257.
- Gibbons, R. J., Chatterjee, K., Daley, J., Douglas, J. S., Fihn, S. D., Gardin, J. M., Grunwald, M. A., Levy, D., Lytle, B. W., O'Rourke, R. A., et al. (1999). ACC/AHA/ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients With Chronic Stable Angina). J Am Coll Cardiol 33, 2092-2197.
- Gledhill, N., Cox, D. und Jamnik, R. (1994). Endurance athletes' stroke volume does not plateau: major advantage is diastolic function. Med Sci Sports Exerc 26, 1116-1121.

- Grimby, G., Nilsson, N. J. und Saltin, B. (1966). Cardiac output during submaximal and maximal exercise in active middle-aged athletes. J Appl Physiol 21, 1150-1156.
- Ha, J. W., Lulic, F., Bailey, K. R., Pellikka, P. A., Seward, J. B., Tajik, A. J. und Oh, J. K. (2003). Effects of treadmill exercise on mitral inflow and annular velocities in healthy adults. Am J Cardiol 91, 114-115.
- Hadano, Y., Murata, K., Yamamoto, T., Kunichika, H., Matsumoto, T., Akagawa, E., Sato, T., Tanaka, T., Nose, Y., Tanaka, N. und Matsuzaki, M. (2006). Usefulness of mitral annular velocity in predicting exercise tolerance in patients with impaired left ventricular systolic function. Am J Cardiol 97, 1025-1028.
- Hagberg, J. M., Allen, W. K., Seals, D. R., Hurley, B. F., Ehsani, A. A. und Holloszy, J. O. (1985). A hemodynamic comparison of young and older endurance athletes during exercise. J Appl Physiol 58, 2041-2046.
- Higginbotham, M. B., Morris, K. G., Williams, R. S., McHale, P. A., Coleman, R. E. und Cobb, F. R. (1986). Regulation of stroke volume during submaximal and maximal upright exercise in normal man. Circ Res 58, 281-291.
- Imai, K., Sato, H., Hori, M., Kusuoka, H., Ozaki, H., Yokoyama, H., Takeda, H., Inoue, M. und Kamada, T. (1994). Vagally mediated heart rate recovery after exercise is accelerated in athletes but blunted in patients with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol 24, 1529-1535.
- Israel, C. W. (2007). Non-invasive risk stratification: prognostic implications of exercise testing. Herzschrittmacherther Elektrophysiol 18, 17-29.
- Jackson, A. S. und Pollock, M. L. (1978). Generalized equations for predicting body density of men. Br J Nutr 40, 497-504.
- Jackson, A. S., Pollock, M. L. und Ward, A. (1980). Generalized equations for predicting body density of women. Med Sci Sports Exerc 12, 175-181.
- Jones, S., Elliott, P. M., Sharma, S., McKenna, W. J. und Whipp, B. J. (1998). Cardiopulmonary responses to exercise in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Heart 80, 60-67.
- Jouven, X., Zureik, M., Desnos, M., Guerot, C. und Ducimetiere, P. (2001). Resting heart rate as a predictive risk factor for sudden death in middle-aged men. Cardiovasc Res 50, 373-378.
- Kannel, W. B., Kannel, C., Paffenbarger, R. S., Jr. und Cupples, L. A. (1987). Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study. Am Heart J 113, 1489-1494.
- Kenchiah, S. und Pfeffer, M. A. (2004). Cardiac remodeling in systemic hypertension. Med Clin North Am 88, 115-130.

- Kim, H. K., Kim, Y. J., Cho, Y. S., Sohn, D. W., Lee, M. M., Park, Y. B. und Choi, Y. S. (2003). Determinants of exercise capacity in hypertensive patients: new insights from tissue Doppler echocardiography. Am J Hypertens 16, 564-569.
- Lapu-Bula, R., Robert, A., De Kock, M., D'Hondt, A. M., Detry, J. M., Melin, J. A. und Vanoverschelde, J. L. (1999). Relation of exercise capacity to left ventricular systolic function and diastolic filling in idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol 83, 728-734.
- Lauer, M. S., Mehta, R., Pashkow, F. J., Okin, P. M., Lee, K. und Marwick, T. H. (1998). Association of chronotropic incompetence with echocardiographic ischemia and prognosis. J Am Coll Cardiol 32, 1280-1286.
- Lauer, M. S., Okin, P. M., Larson, M. G., Evans, J. C. und Levy, D. (1996). Impaired heart rate response to graded exercise. Prognostic implications of chronotropic incompetence in the Framingham Heart Study. Circulation 93, 1520-1526.
- Lavie, C. J., Milani, R. V. und Mehra, M. R. (2004). Peak exercise oxygen pulse and prognosis in chronic heart failure. Am J Cardiol 93, 588-593.
- Levy, D., Garrison, R. J., Savage, D. D., Kannel, W. B. und Castelli, W. P. (1990). Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. N Engl J Med 322, 1561-1566.
- Levy, D., Larson, M. G., Vasan, R. S., Kannel, W. B. und Ho, K. K. (1996). The progression from hypertension to congestive heart failure. Jama 275, 1557-1562.
- Levy, W. C., Cerqueira, M. D., Abrass, I. B., Schwartz, R. S. und Stratton, J. R. (1993). Endurance exercise training augments diastolic filling at rest and during exercise in healthy young and older men. Circulation 88, 116-126.
- Lim, J. G., McAveney, T. J., Fleg, J. L., Shapiro, E. P., Turner, K. L., Bacher, A. C., Ouyang, P. und Stewart, K. J. (2005). Oxygen pulse during exercise is related to resting systolic and diastolic left ventricular function in older persons with mild hypertension. Am Heart J 150, 941-946.
- Lind, L. und Andren, B. (2002). Heart rate recovery after exercise is related to the insulin resistance syndrome and heart rate variability in elderly men. Am Heart J 144, 666-672.
- Lip, G. Y., Gibbs, C. R. und Beevers, D. G. (2000). ABC of heart failure: aetiology. Bmj 320, 104-107.
- Lubien, E., DeMaria, A., Krishnaswamy, P., Clopton, P., Koon, J., Kazanegra, R., Gardetto, N., Wanner, E. und Maisel, A. S. (2002). Utility of B-

natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction: comparison with Doppler velocity recordings. Circulation 105, 595-601.

Mancia, G., De Backer, G., Dominiczak, A., Cifkova, R., Fagard, R., Germano, G., Grassi, G., Heagerty, A. M., Kjeldsen, S. E., Laurent, S., et al. (2007). 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 25, 1105-1187.

McLaren, P. F., Nurhayati, Y. und Boutcher, S. H. (1997). Stroke volume response to cycle ergometry in trained and untrained older men. Eur J Appl Physiol Occup Physiol 75, 537-542.

Mier, C. M., Domenick, M. A. und Wilmore, J. H. (1997). Changes in stroke volume with beta-blockade before and after 10 days of exercise training in men and women. J Appl Physiol 83, 1660-1665.

Milani, R. V. und Lavie, C. J. (1998). The effects of body composition changes to observed improvements in cardiopulmonary parameters after exercise training with cardiac rehabilitation. Chest 113, 599-601.

Milani, R. V., Lavie, C. J. und Mehra, M. R. (2004). Cardiopulmonary exercise testing: how do we differentiate the cause of dyspnea? Circulation 110, e27-31.

Modesti, P. A., Olivo, G., Carrabba, N., Guarnaccia, V., Pestelli, F., Malfanti, P. L. und Gensini, G. F. (1994). Early impairment of the cardiopulmonary exercise capacity of hypertensive patients. Int J Cardiol 44, 163-169.

Nagueh, S. F., Middleton, K. J., Kopelen, H. A., Zoghbi, W. A. und Quinones, M. A. (1997). Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. J Am Coll Cardiol 30, 1527-1533.

Nagueh, S. F., Sun, H., Kopelen, H. A., Middleton, K. J. und Khoury, D. S. (2001). Hemodynamic determinants of the mitral annulus diastolic velocities by tissue Doppler. J Am Coll Cardiol 37, 278-285.

Nair, V. M., Tekin, U. N., Khan, I. A., Rahmatullah, S. I., Arora, P., Mahankali, B. D., Sacchi, T. J. und Vasavada, B. C. (2000). Worsening of left ventricular diastolic dysfunction during exercise causes decreased exercise tolerance in hypertension. Clin Cardiol 23, 660-664.

Naveri, H. K., Leinonen, H., Kiilavuori, K. und Harkonen, M. (1997). Skeletal muscle lactate accumulation and creatine phosphate depletion during heavy exercise in congestive heart failure. Cause of limited exercise capacity? Eur Heart J 18, 1937-1945.

- Nishimura, R. A. und Tajik, A. J. (1997). Evaluation of diastolic filling of left ventricle in health and disease: Doppler echocardiography is the clinician's Rosetta Stone. J Am Coll Cardiol 30, 8-18.
- Ogawa, T., Spina, R. J., Martin, W. H., 3rd, Kohrt, W. M., Schechtman, K. B., Holloszy, J. O. und Ehsani, A. A. (1992). Effects of aging, sex, and physical training on cardiovascular responses to exercise. Circulation 86, 494-503.
- Oki, T., Tabata, T., Yamada, H., Wakatsuki, T., Shinohara, H., Nishikado, A., Iuchi, A., Fukuda, N. und Ito, S. (1997). Clinical application of pulsed Doppler tissue imaging for assessing abnormal left ventricular relaxation. Am J Cardiol 79, 921-928.
- Okura, H., Inoue, H., Tomon, M., Nishiyama, S., Yoshikawa, T., Yoshida, K. und Yoshikawa, J. (2000). Impact of Doppler-derived left ventricular diastolic performance on exercise capacity in normal individuals. Am Heart J 139, 716-722.
- Ommen, S. R. (2001). Echocardiographic assessment of diastolic function. Curr Opin Cardiol 16, 240-245.
- Ommen, S. R. und Nishimura, R. A. (2003). A clinical approach to the assessment of left ventricular diastolic function by Doppler echocardiography: update 2003. Heart 89 Suppl 3, iii18-23.
- Ommen, S. R., Nishimura, R. A., Appleton, C. P., Miller, F. A., Oh, J. K., Redfield, M. M. und Tajik, A. J. (2000). Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: A comparative simultaneous Doppler-catheterization study. Circulation 102, 1788-1794.
- Osman, A. F., Mehra, M. R., Lavie, C. J., Nunez, E. und Milani, R. V. (2000). The incremental prognostic importance of body fat adjusted peak oxygen consumption in chronic heart failure. J Am Coll Cardiol 36, 2126-2131.
- Parthenakis, F. I., Kanoupakis, E. M., Kochiadakis, G. E., Skolidis, E. I., Mezilis, N. E., Simantirakis, E. N., Kanakarakis, M. K. und Vardas, P. E. (2000). Left ventricular diastolic filling pattern predicts cardiopulmonary determinants of functional capacity in patients with congestive heart failure. Am Heart J 140, 338-344.
- Patrianakos, A. P., Parthenakis, F. I., Papadimitriou, E. A., Diakakis, G. F., Tzerakis, P. G., Nikitovic, D. und Vardas, P. E. (2004). Restrictive filling pattern is associated with increased humoral activation and impaired exercise capacity in dilated cardiomyopathy. Eur J Heart Fail 6, 735-743.
- Proctor, D. N., Beck, K. C., Shen, P. H., Eickhoff, T. J., Halliwill, J. R. und Joyner, M. J. (1998). Influence of age and gender on cardiac output-VO₂

relationships during submaximal cycle ergometry. J Appl Physiol 84, 599-605.

Redfield, M. M., Jacobsen, S. J., Burnett, J. C., Jr., Mahoney, D. W., Bailey, K. R. und Rodeheffer, R. J. (2003). Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. Jama 289, 194-202.

Savonen, K. P., Lakka, T. A., Laukkanen, J. A., Halonen, P. M., Rauramaa, T. H., Salonen, J. T. und Rauramaa, R. (2006). Heart rate response during exercise test and cardiovascular mortality in middle-aged men. Eur Heart J 27, 582-588.

Schaufelberger, M., Eriksson, B. O., Held, P. und Swedberg, K. (1996). Skeletal muscle metabolism during exercise in patients with chronic heart failure. Heart 76, 29-34.

Scruggs, K. D., Martin, N. B., Broeder, C. E., Hofman, Z., Thomas, E. L., Wambsgans, K. C. und Wilmore, J. H. (1991). Stroke volume during submaximal exercise in endurance-trained normotensive subjects and in untrained hypertensive subjects with beta blockade (propranolol and pindolol). Am J Cardiol 67, 416-421.

Shaper, A. G., Wannamethee, G., Macfarlane, P. W. und Walker, M. (1993). Heart rate, ischaemic heart disease, and sudden cardiac death in middle-aged British men. Br Heart J 70, 49-55.

Skaluba, S. J. und Litwin, S. E. (2004). Mechanisms of exercise intolerance: insights from tissue Doppler imaging. Circulation 109, 972-977.

Slama, M., Susic, D., Varagic, J. und Frohlich, E. D. (2002). Diastolic dysfunction in hypertension. Curr Opin Cardiol 17, 368-373.

Smart, N., Haluska, B., Leano, R., Case, C., Mottram, P. M. und Marwick, T. H. (2005). Determinants of functional capacity in patients with chronic heart failure: role of filling pressure and systolic and diastolic function. Am Heart J 149, 152-158.

Stehouwer, C. D., Nauta, J. J., Zeldenrust, G. C., Hackeng, W. H., Donker, A. J. und den Ottolander, G. J. (1992). Urinary albumin excretion, cardiovascular disease, and endothelial dysfunction in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Lancet 340, 319-323.

Stringer, W. W., Hansen, J. E. und Wasserman, K. (1997). Cardiac output estimated noninvasively from oxygen uptake during exercise. J Appl Physiol 82, 908-912.

Sullivan, M. J., Cobb, F. R. und Higginbotham, M. B. (1991a). Stroke volume increases by similar mechanisms during upright exercise in normal men and women. Am J Cardiol 67, 1405-1412.

- Sullivan, M. J., Green, H. J. und Cobb, F. R. (1991b). Altered skeletal muscle metabolic response to exercise in chronic heart failure. Relation to skeletal muscle aerobic enzyme activity. Circulation 84, 1597-1607.
- Sullivan, M. J., Knight, J. D., Higginbotham, M. B. und Cobb, F. R. (1989). Relation between central and peripheral hemodynamics during exercise in patients with chronic heart failure. Muscle blood flow is reduced with maintenance of arterial perfusion pressure. Circulation 80, 769-781.
- Szlachcic, J., Massie, B. M., Kramer, B. L., Topic, N. und Tubau, J. (1985). Correlates and prognostic implication of exercise capacity in chronic congestive heart failure. Am J Cardiol 55, 1037-1042.
- Thamm, M. (1999). [Blood pressure in Germany--current status and trends]. Gesundheitswesen 61 Spec No, S90-93.
- Toyry, J. P., Niskanen, L. K., Mantysaari, M. J., Lansimies, E. A. und Uusitupa, M. I. (1996). Occurrence, predictors, and clinical significance of autonomic neuropathy in NIDDM. Ten-year follow-up from the diagnosis. Diabetes 45, 308-315.
- Tschope, C., Kasner, M., Westermann, D., Gaub, R., Poller, W. C. und Schultheiss, H. P. (2005). The role of NT-proBNP in the diagnostics of isolated diastolic dysfunction: correlation with echocardiographic and invasive measurements. Eur Heart J 26, 2277-2284.
- Van de Veire, N. R., De Winter, O., Philippe, J., De Buyzere, M., Bernard, D., Langlois, M., Gillebert, T. C. und De Sutter, J. (2006). Maximum oxygen uptake at peak exercise in elderly patients with coronary artery disease and preserved left ventricular function: the role of inflammation on top of tissue Doppler-derived systolic and diastolic function. Am Heart J 152, 297 e291-297.
- Vanoverschelde, J. J., Essamri, B., Vanbutsele, R., d'Hondt, A., Cosyns, J. R., Detry, J. R. und Melin, J. A. (1993). Contribution of left ventricular diastolic function to exercise capacity in normal subjects. J Appl Physiol 74, 2225-2233.
- Vella, C. A. und Robergs, R. A. (2005). A review of the stroke volume response to upright exercise in healthy subjects. Br J Sports Med 39, 190-195.
- Wasserman, K. (1997). Diagnosing cardiovascular and lung pathophysiology from exercise gas exchange. Chest 112, 1091-1101.
- Wasserman, K., et al. (2005). Principles of Exercise Testing and Interpretation: Including Pathophysiology and Clinical Applications, 4th edn (Philadelphia: Lippincott Williams & Williams).
- Whipp, B. J., Higginbotham, M. B. und Cobb, F. C. (1996). Estimating exercise stroke volume from asymptotic oxygen pulse in humans. J Appl Physiol 81, 2674-2679.

- Wiens, R. D., Lafia, P., Marder, C. M., Evans, R. G. und Kennedy, H. L. (1984). Chronotropic incompetence in clinical exercise testing. Am J Cardiol 54, 74-78.
- Wolf-Maier, K., Cooper, R. S., Kramer, H., Banegas, J. R., Giampaoli, S., Joffres, M. R., Poulter, N., Primatesta, P., Stegmayr, B. und Thamm, M. (2004). Hypertension treatment and control in five European countries, Canada, and the United States. Hypertension 43, 10-17.
- Yudkin, J. S., Forrest, R. D. und Jackson, C. A. (1988). Microalbuminuria as predictor of vascular disease in non-diabetic subjects. Islington Diabetes Survey. Lancet 2, 530-533.
- Zhou, B., Conlee, R. K., Jensen, R., Fellingham, G. W., George, J. D. und Fisher, A. G. (2001). Stroke volume does not plateau during graded exercise in elite male distance runners. Med Sci Sports Exerc 33, 1849-1854.
- Zile, M. R., Baicu, C. F. und Gaasch, W. H. (2004). Diastolic heart failure--abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. N Engl J Med 350, 1953-1959.
- Zile, M. R. und Brutsaert, D. L. (2002). New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I: diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function. Circulation 105, 1387-1393.

7 Anhang

7.1 Summary

Diastolic dysfunction has been reported to be an important independent determinant of exercise capacity. Impaired relaxation is thought to restrict exercise-induced stroke volume augmentation and therefore consequently leading to exercise intolerance. As the oxygen pulse (O_2P = oxygen uptake / heart rate) can be considered as a surrogate parameter for left ventricular stroke volume, its slope (O_2P^*) may reflect stroke volume response to increasing levels of exercise. The aim of this study was to assess, whether O_2P^* could be useful in unmasking diastolic dysfunction in hypertensive subjects and whether there are any other parameters affecting O_2P^* .

We used cardiopulmonary exercise testing (CPET) in 102 patients with controlled essential hypertension (38 women, age 25 - 75 years, EF > 50%) and calculated O_2P^* during the first and terminal two minutes of CPET ($O_2P^*_{\text{start}}$, $O_2P^*_{\text{end}}$), corrected for lean body weight and for workload increase. Left ventricular diastolic function was assessed by echocardiography, including tissue Doppler imaging. Serum analyses were obtained from routine laboratory assessments. 14 healthy volunteers (age 22 - 42 years) served as control group.

Interventricular septum thickness, posterior wall and left ventricular mass index were significantly higher in the hypertensive subjects. There was no difference in achieving predicted maximum oxygen uptake and predicted maximum oxygen pulse between patients and volunteers. Lactate increase and respiratory exchange ratio were significantly higher in volunteers. Surprisingly, there was no difference in $O_2P^*_{\text{end}}$.

Patients were divided into 3 tertiles according to $O_2P^*_{\text{end}}$. Among all baseline parameters including use of antihypertensive medication, echocardiographic and pulmonary function test data, only serum levels of HbA1c and heart rate at rest differed between the groups. Surprisingly, there were no differences between groups with regard to levels of maximal workload, test duration or

parameters of predicted maximal exertion. In contrast, respiratory exchange ratio, lactate increase and heart rate increase were significantly higher in patients with low compared to medium or high $O_2P_{end}^*$. Multivariate analysis revealed a higher RER_{peak} and HR_{incr} as the only independent predictors for low $O_2P_{end}^*$. There was a robust inverse relationship between HbA_{1c} levels and HR_{incr} .

The slope of the oxygen pulse curve during maximal exercise ($O_2P_{end}^*$) in patients with essential hypertension was mainly determined by heart rate response and is not useful for unmasking diastolic dysfunction under exercise. Stroke volume plateaus in hypertensive subjects with preserved systolic function and healthy subjects. A high $O_2P_{end}^*$ is associated with reduced metabolic stress and with a blunted heart rate response, which in turn could reflect cardiac autonomic dysfunction by disturbed glucose metabolism.

While endurance athletes display an increasing stroke volume at maximal workload as a sign of improved diastolic filling, this was not the case in patients with arterial hypertension. In contrast, a high $O_2P_{end}^*$ should be recognized as the disability to achieve maximal exhaustion, mainly triggered by a blunted heart rate response during exercise.

7.2 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Christina Sakkas
Geburtsdatum: 19.04.1981
Staatsangehörigkeit: deutsch

Schulbildung

07/1987 – 06/1991 Montessori Grundschule Frankfurt am Main
07/1991 – 06/2000 Anna-Schmidt-Schule Frankfurt am Main
06/2000 Abitur (Gesamtnote 1,3)

Studium

10/2000 – 04/2007 Studium der Humanmedizin, J. W. Goethe
Universität Frankfurt am Main
09/2002 Ärztliche Vorprüfung (Physikum, Gesamtnote 2)
09/2003 Erster Abschnitt (1. Staatsexamen, Gesamtnote 3)
09/2005 Zweiter Abschnitt (2. Staatsexamen, Gesamtnote 2)
04/2007 Dritter Abschnitt (3. Staatsexamen, Gesamtnote 1)

Tätigkeit als Assistenzärztin

08/2007 - heute Klinikum der Johann Wolfgang Goethe Universität,
Klinik für Innere Medizin, Schwerpunkt Kardiologie

Frankfurt am Main, Februar 2008

7.3 Danksagung

Besonderer Dank gilt an dieser Stelle meinen Eltern, die mich zu jedem Zeitpunkt finanziell und moralisch unterstützten und auf diese Weise sowohl das Studium als auch die Durchführung dieser Arbeit erst ermöglichten.

Herrn PD Dr. med. I. Spyridopoulos danke ich für die Überlassung des Themas und für die außerordentlich geduldige, motivierende und kompetente Betreuung während jeder Phase dieser Arbeit.

Bei den Mitarbeitern der Abteilung für Kardiologie, insbesondere des Funktionsbereichs möchte ich mich ganz besonders für die Unterstützung und die angenehme Zusammenarbeit während der Datenerhebung bedanken.

Meinem Partner Kai Wiesenbach danke ich für die Geduld, mit der er mich während des Studiums und der Durchführung dieser Arbeit unterstützt hat.

7.4 Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel:

„Das Verhalten des Sauerstoffpulses unter Belastung als Indikator des Schlagvolumens bei arterieller Hypertonie“

im Zentrum der Inneren Medizin des Klinikums der Johann Wolfgang Goethe Universität, Frankfurt am Main, Medizinische Klinik III, Schwerpunkt Kardiologie unter der Leitung von Herrn PD Dr. med. I. Spyridopoulos

ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen Medizinischen Fakultät bzw. Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Frankfurt am Main, 25.02.2008